

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бударова Кристина Владимировна

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КОМПЛЕКСЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Шмаков Алексей Николаевич

Новосибирск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА. НАРУШЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК ОСНОВА ДЛЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	18
1.1 Нейрофизиологическая основа variability сердечного ритма.	18
1.1.1 Механизм кардиального автоматизма.	18
1.1.2 Методология оценки variability сердечного ритма.	20
1.2 Возрастные особенности автономной регуляция гемодинамики у детей. .	24
1.3 Миокардиальное напряжение в стресс-индуцированных состояниях у детей.	30
1.4 Современные аспекты гемодинамической поддержки при критических состояниях у детей. Оценка волемиической перегрузки у детей при проведении интенсивной терапии.	37
1.5 Взаимосвязь автономной нервной системы и изменений энергетического обмена при развитии критических состояний. Метаболизм критических состояний у детей.	45
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	54
2.1 Дизайн исследования.	54
2.2 Общая характеристика исследуемых групп.	59
2.2.1 Фаза 1. Общая характеристика детей 4 возрастных групп.	59
2.2.2 Фаза 2. Сравнительная характеристика новорождённых.	64
2.2.2.1 Характеристика 1-й группы (новорождённые соматического профиля).	69
2.2.2.2 Характеристика 2-й группы (новорождённые хирургического профиля).	70
2.3 Характеристика методов исследования.	72

2.4 Методы статистического анализа.	76
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ В 4 ГРУППАХ.	78
3.1 Результаты анализа кардиоинтервалограмм у детей в 4 группах.	78
3.2 Результаты кардиоинтервалограмм у детей I и II групп в зависимости от профильности госпитализации.	84
3.3 Прогностическая значимость показателей вариабельности сердечного ритма относительно летального исхода и потребности в вазопрессорной поддержке у детей в 4 возрастных группах.	86
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ.	90
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГРУППЕ НОВОРОЖДЁННЫХ – ФАЗА 2.	96
5.1 Сравнительный анализ показателей у новорождённых с соматической и хирургической патологиями на этапах исследования.	96
5.2. Сравнительный анализ показателей вариабельности сердечного ритма у новорождённых в зависимости от объёма интенсивной терапии.	111
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ, РЕГРЕССИОННЫХ СВЯЗЕЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ. ...	115
6.1. Выявление взаимосвязей между показателями вариабельности сердечного ритма и клинико-лабораторными данными в группах на этапах.	115
6.2 Определение диагностической ценности показателей в группах на этапах.	119
6.3 Определение практической ценности показателей в группах на этапах. ...	129
6.4. Прогнозирование исхода заболевания.	132
6.5 Программа гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях.	138

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	144
ВЫВОДЫ.	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	165
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	170
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	211
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Значения показателей временной области кардиоинтервалограммы.	216
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Графические модели логистической регрессии для оценки вероятности волемиической перегрузки и применения диуретической терапии у новорождённых в группах.	217
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии у новорождённых в группах.	219

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Актуальность проблемы комплексного прогнозирования критических состояний у детей обусловлена отсутствием доказательных клинических исследований, посвящённых особенностям комплексной оценки активности автономной нервной системы организма (АНС) у детей в критических состояниях, что делает невозможным ранний прогноз течения полиорганной недостаточности как основного компонента критических состояний и обоснование продолжительности и агрессивности посиндромной терапии у детей [19, 46, 103, 114, 125, 147, 181]. К настоящему времени достигнут консенсус по общим рекомендациям относительно определения баланса АНС при проведении интенсивной терапии у взрослых пациентов, определены пределы сердечно-легочной компенсации с учетом данных клинического, параклинического и инструментального мониторинга [16, 69, 89, 91, 114, 136, 174, 198, 231, 253].

Многоуровневым индикатором активности АНС и флуктуации нейрогуморальных влияний на сердечный ритм большинством исследователей признана вариабельность сердечного ритма (ВСР) [114, 136, 186, 188, 204, 231, 299]. Патофизиологическая основа метода кардиоинтервалографии (КИГ) неспецифична, что позволяет рассматривать метод как перспективный для комплексной оценки гемодинамических сдвигов. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов АНС является результатом многоконтурной и многоуровневой реакции системы регуляции кровообращения, способной изменять во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа организма. Граница и мера гемодинамических сдвигов в интенсивной терапии критических состояний у детей не определены. Выраженность и характер связей динамики лактата, гликемии, кислородного статуса с функциональным уровнем симпатической и парасимпатической составляющих автономной нервной системы при угрозе критических состояний

не изучены у детей. Поскольку возможности благоприятного выхода из критических состояний определяются возможностями центральной гемодинамики, необходимо установление количественных связей повреждения миокарда с факторами противодействия стрессорам и развития критических состояний [24, 68, 168, 169, 185]. Эталонными критериями ранней диагностики повреждения миокарда являются показатели тропонинового комплекса в сочетании с маркерами энергодефицитных состояний [144, 216, 256, 285]. Эти данные отличаются высокой точностью, информативностью и прогностичностью неблагоприятных рисков у взрослых [101, 212, 340]. Аналогичные исследования у детей разных возрастов ограничены или несистематизированы. Можно предположить, что референс динамической реактивности ВСР позволит с углубленным патофизиологическим пониманием регуляторных возможностей автономной нервной системы определять критические точки и целенаправленно выстраивать программу интенсивной терапии.

Особенностью интенсивной терапии критических состояний у новорождённых является необходимость принятия решений в условиях относительной неопределенности с использованием неинвазивных (или малоинвазивных) методов диагностики, поэтому возникает потребность прогнозирования возможных осложнений и неблагоприятных исходов, что требует систематизации факторов риска. Оценка рисков и разработка мероприятий по управлению позволяют выстраивать оптимальную стратегию интенсивной терапии и оценивать ответ пациента на эту терапию [8, 10, 171, 172, 223]. Такие инструменты, как шкалы, индексы, коэффициенты являются полезными в практике, их применение направлено на достижение положительных результатов интенсивной терапии критических состояний [7, 24, 90, 221, 261]. Для снижения уровня летальности при хирургической патологии новорождённых требуются новые инструменты и технологии контроля жизнеобеспечивающих систем организма [25, 151, 284]. Попыткой решения данной проблемы является разработка рекомендательных протоколов, количество которых значительно увеличивается [56, 75, 171, 223]. Важным аспектом минимизации

неблагоприятных исходов является внедрение новых методов оценки функционирования организма при развитии полиорганной недостаточности при критических состояниях, одним из которых является оценка ВСР [46, 199, 128].

Необходимость решения задачи поиска способов диагностики, обеспечивающих эффективную нейровегетативную и гемодинамическую стабильность у новорождённых в критических состояниях, определило актуальность и своевременность данного исследования.

Научная значимость работы выражается в получении ранее неизвестных количественных данных вариабельности сердечного ритма, в активном внедрении диагностического и динамического мониторинга методом кардиоинтервалографии у детей, в разработке мультимодального подхода для оценки активности АНС у детей в критических состояниях, а также в разработке научно обоснованной программы интенсивной терапии у детей в части гемодинамической поддержки, как наиболее важной составляющей [17, 24, 144, 158].

Степень разработанности темы диссертации

Проблеме патофизиологического обоснования и клинического применения оценки вариабельности сердечного ритма методом кардиоинтервалографии у взрослых посвящены труды выдающихся физиологов В. Эйтховена, Л. А. Орбели, профессоров Р. М. Баевского, В. В. Парина, А. Н. Флейшман, А. А. Астахова и других авторов. Работы ученых заложили фундаментальные основы дальнейшего развития и внедрения в клиническую практику методов оценки параметров гемодинамики в комплексе функционально-регуляторных приспособительных систем организма. В публикуемых работах показано, что достигнута адекватная интерпретация показателей физиологического соответствия при остром инфаркте миокарда (ИМ) и диабетической нейропатии [42, 86, 87, 232]. В настоящее время не вызывает сомнений, что реактивность АНС отражает способность организма обеспечивать адекватный метаболический и гемодинамический ответ при угрозе и реализации критических состояний [1, 22, 43, 122, 175, 188, 299, 353]. Вместе с тем недостаточно изученными остаются

нарушения в регуляции АНС у новорождённых, в том числе находящихся или перенесших критические состояния. В отличие от взрослых, у которых превалирует вагусная модуляция сердечного ритма, новорождённые характеризуются высокими исходными уровнями симпатикотонии и доминированием центрального контура регуляции ритма сердца со значительными его колебаниями [93, 140, 190]. Такие механизмы регуляции несовершенны, что определяет высокий риск быстрой декомпенсации патологического процесса. Изучение variability сердечного ритма при развитии критических состояний перспективно для понимания уровня зрелости и активности автономной нервной системы как у новорождённых, в том числе и недоношенных, так и у детей старших возрастов, как инструмента целевого воздействия направлений интенсивной терапии на процессы регуляции сердечно-сосудистой системы [17, 128, 199, 211].

Анализ литературы показывает, что по данной проблеме существует ряд нерешённых вопросов:

1) ограничены данные об уровнях сдвигов, референсе динамической реактивности ВСР у новорождённых и у детей старшего возраста при развитии критических состояний;

2) нет устойчивых рекомендаций по возможностям снижения агрессивности респираторной и гемодинамической коррекции у детей в соответствии с данными мониторинга активности автономной нервной системы;

3) отсутствуют оценки чувствительности, специфичности и прогностической точности показателя индекса напряжения изолированно и в комплексе комбинированной диагностики активности автономной системы у детей разных возрастных групп в критических состояниях;

4) не охарактеризованы факторы риска неблагоприятного исхода критических состояний у детей на основе динамики временных и частотных характеристик ВСР;

5) не определены возможности комплексного функционального неинвазивного мониторинга активности автономной нервной системы

в регуляции сердечного ритма у детей в критических состояниях в неонатальном периоде;

б) в литературе не отражены связи обычно исследуемых маркеров стресса (катехоламинов, кортизола), метаболического ответа на инициацию критических состояний (динамика лактата, гликемии), кислородного статуса с функциональным уровнем симпатической и парасимпатической составляющих автономной нервной системы у детей;

7) отсутствует анализ этиопатогенетических связей повреждения миокарда (показателей тропонинового комплекса, кардиомаркеров энергодефицитных состояний) и спектральных характеристик сердечного ритма у детей;

8) необходимо проведение исследований состояния АНС у новорождённых детей с хирургической патологией в периоперационном периоде с целью оптимизации методов анестезиологической защиты и своевременной коррекции нарушенного гомеостаза.

Данные нерешенные вопросы явились основанием для этой работы.

Цель исследования

Повышение клинической эффективности инфузионной и вазоактивной поддержек у детей в критических состояниях на основе объективной оценки реакций автономной нервной системы и волемического статуса.

Задачи исследования

1. Изучить стресс-нормативные значения вариабельности сердечного ритма у детей различных возрастных групп, нуждающихся в интенсивной терапии.

2. Стратифицировать риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от вариабельности сердечного ритма.

3. Оценить характер влияния гемодинамической поддержки на автономную нервную систему на основе прогностической информативности

индекса напряжения и динамики показателей variability сердечного ритма.

4. Выявить наличие и характер связей между индексом напряжения и маркерами кардиоренального синдрома у новорождённых в критических состояниях.

5. Провести сравнительную оценку прогностических эхокардиографических, биохимических и электрофизиологических критериев безопасности и эффективности гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях.

6. Разработать программу гемодинамической поддержки в части объёмозамещающей и вазоактивной терапии у новорождённых в критических состояниях, основанную на оценке характера, интенсивности и динамики регуляции сердечного ритма и кардиомаркеров, оценить её эффективность.

Научная новизна

Впервые представлены временные и частотные характеристики variability сердечного ритма у детей разных возрастных групп, находящихся в критических состояниях.

Количественно определены риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от показателей variability сердечного ритма.

Получены новые данные о характере влияния гемодинамической поддержки на автономную нервную систему на основе прогностической информативности индекса напряжения и динамики показателей variability сердечного ритма у детей.

Впервые определены возможности комплексного неинвазивного контроля активности автономной нервной системы и маркерной стратегии в диагностике кардиоренального синдрома у новорождённых в критических состояниях.

Соотнесена прогностическая ценность показателей эхокардиографии и маркеров кардиоренального синдрома при диагностике волемической перегрузки у новорождённых в критических состояниях.

Впервые изучены изменения активности автономной нервной системы, гемодинамических параметров и показателей кардиомаркеров у новорождённых с соматической и хирургической патологией.

Предложена программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, у новорождённых в критических состояниях.

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационном исследовании решена актуальная проблема интенсивной терапии критических состояний у детей: повышение качества гемодинамической поддержки на основе объективной оценки реакций автономной нервной системы и волевического статуса путем коррекции инфузионной и вазоактивной/инотропной составляющих интенсивной терапии. Сформированные базы стресс-нормативных границ вариабельности сердечного ритма способствуют активному внедрению диагностического и динамического неинвазивного мониторинга гемодинамики методом кардиоинтервалографии у детей в критических состояниях. Получены свидетельства о регистрации баз данных для ЭВМ № 2022622760 «Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорождённых в критическом состоянии» (г. Новосибирск, 2022); № 2023621194 «Характеристика вариабельности сердечного ритма и центральной гемодинамики у детей в критическом состоянии» (г. Новосибирск, 2023).

Стратифицированы риски неблагоприятного исхода критических состояний у детей в зависимости от комплексной оценки вариабельности сердечного ритма. Установлено, что изменения спектральных показателей сердечного ритма при проведении инфузионной терапии у новорождённых в критических состояниях опережают изменения индекса напряжения. Обосновано значение индекса напряжения кардиоинтервалограммы как интегрального показателя сбалансированности автономной нервной системы с высокой чувствительностью к гемодинамической нестабильности у детей в критических состояниях.

Определено значение индекса напряжения как экспресс-метода оценки риска кардиоренального синдрома в комплексе с кардиомаркерами и данными эхокардиографии у новорождённых в критических состояниях. Предложена практически значимая программа гемодинамической поддержки, разработанная методами математического моделирования, для улучшения качества интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях. Показаны преимущества персонализированного подхода коррекции гемодинамики у новорождённых при снижении инвазивности мониторинга.

Методология и методы диссертационного исследования

Работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины и принципами «Надлежащей клинической практики» (GCP, 2006) в дизайне проспективного когортного сравнительного исследования. Материалом клинического исследования были показатели 781 ребенка от 0 до 15 лет в тяжёлых и критических состояниях с развившейся или угрожающей полиорганной недостаточностью, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных для проверки первичной документации. Сбор и обработка данных, результатов интенсивной терапии проводились в соответствии с разработанным автором дизайном исследования. В исследовании использовались анамнестические, клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы. Объект исследования – дети от 0 до 15 лет соматического или хирургического профилей, находящиеся в тяжёлых и критических состояниях с развившейся или угрожающей полиорганной недостаточностью. Предметом исследования стала оценка автономной нервной системы и ее способности отражать реактивность организма в критических состояниях у детей. На основании результатов исследования разработана программа гемодинамической поддержки в части объёмозамещающей и вазоактивной терапии у новорождённых в критических состояниях.

Положения, выносимые на защиту

1. Исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца характерны для детей с органическими дисфункциями первого года жизни, особенно выражены у новорождённых.
2. Индекс напряжения кардиоинтервалограммы – интегральный показатель сбалансированности автономной нервной системы с высокой чувствительностью к гемодинамической дезадаптации у детей в критических состояниях.
3. Изменения спектральных показателей сердечного ритма при проведении инфузионной терапии у новорождённых в критических состояниях опережают изменения индекса напряжения кардиоинтервалограммы.
4. Определение индекса напряжения кардиоинтервалограммы может рассматриваться как экспресс-метод оценки риска кардиоренального синдрома на основании прямой корреляции данного показателя с кардиомаркерами у новорождённых в критических состояниях.
5. Изменения значений маркеров кардиоренального синдрома опережают изменения показателей эхокардиографии при диагностике волемической перегрузки у новорождённых в критических состояниях.
6. Предлагаемая программа гемодинамической поддержки позволяет улучшить качество интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях за счёт персонализированного подхода.

Степень достоверности

Степень достоверности полученных результатов основывается на достаточном количестве участников исследования, репрезентативности выборки, включенных в статистический анализ изученных показателей, сопоставимости исследуемых групп, применении современных методов обследования и обработке полученных результатов непараметрическими методами статистического анализа. Методы исследования определены поставленной целью и задачами работы. Оценена точность исследования

с использованием формулы Лера для относительных величин, подтвержденная по номограмме Альтмана (при заданном уровне мощности 90 % и критическом значении уровня значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$, объем выборки не менее $N = 140$; при уровне значимости 80 % и критическом значении уровня значимости при проверке нулевых гипотез $p < 0,05$, $N = 104$).

Нормальность распределения выборки определена по критерию Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$). Математическая обработка проведена методами непараметрической статистики с помощью пакета программ SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2007, MedCalc (США) и представлена в виде Me с распределением (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнение показателей на этапах проводили по критерию Уилкоксона, χ^2 Фридмана, межгрупповые сравнения по U-критерию Манна – Уитни, для корреляционного анализа использовали ранговый метод Спирмена, факторный анализ (метод главных компонент «варимакс», нормализация Кайзера). Поиск и оценка значимости факторов риска проведены методами ROC-анализа с вычислением AUROC, σ , 95 % CI, Se и Sp, логистической и множественной линейной регрессий. Для решения практических клинических задач использовался метод построения дерева решений (CHAID), влияние факторов на лечение оценено многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA).

Апробация работы

Основные положения работы и результаты исследований доложены и обсуждены на: 17-м Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2018); 15-ой межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2019); 16-ой Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2019); 1-м Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2019); 16-ой межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии»

(Новосибирск, 2020); 6-ой Общероссийской конференции «Flores Vitae. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021); 7-ой Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021); 9-ом Всероссийском научно-практическом конгрессе «Педиатрическая анестезиология и интенсивная терапия» (Москва, 2021); 20-м Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2022); 9-м Беломорском симпозиуме (Архангельск, 2022); 17-ой межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2022); 8-ой Общероссийской конференции «Flores Vitae. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2022); 9-ой Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023); 3-м Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов, 8-е Михельсоновские чтения (Москва, 2023); 5-м Всероссийском конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Москва, 2023); 18-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2023); 7-м Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023); 21-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2023); 19-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2024); локальных обществах по анестезиологии и реаниматологии г. Новосибирска.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024)

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России «Физиологические характеристики стрессового ответа при угрозе критических состояний у детей и новорождённых», номер государственной регистрации 121021700348-1.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований используются в работе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», «Областного перинатального центра» г. Новосибирска. Материалы научных работ используются в курсе лекций и практических занятий для студентов, ординаторов кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, в том числе 1 монография, 2 свидетельства о государственной регистрации базы для ЭВМ и 12 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 7 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 10 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus.

Объём и структура работы

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 363 источниками, из которых

131 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 56 таблиц и 13 рисунков.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, собраны данные клинико-лабораторного обследования, выполнен анализ и обобщение полученного материала. Автор лично участвовал в лечении всех пациентов, в оформлении диссертации и написании научных статей по материалам исследования, выступал с докладами на научных конференциях.

ГЛАВА 1 ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА. НАРУШЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК ОСНОВА ДЛЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Нейрофизиологическая основа variability сердечного ритма

1.1.1 Механизм кардиального автоматизма

Автоматизм – процесс спонтанной генерации кардиальных электрических импульсов клетками водителя ритма [17, 47, 59, 348]. Частота и регулярность работы пейсмекеров определяют ритмичность сокращений. Клетки синоатриального узла не имеют устойчивого потенциала покоя: медленная деполяризация следует после каждой реполяризации, наиболее отрицательное значение которой называется максимальным диастолическим потенциалом (МДП). Медленная диастолическая деполяризация (предпотенциал, ПреП) преобладает до достижения порогового потенциала (ППт), запуская следующий потенциал действия (ПД). Потенциал водителя ритма определяется изменениями ионной проводимости (g) и ионного тока (I) через плазматическую мембрану. Увеличение неселективной проводимости при гиперполяризации (открытие HCN-ионных каналов, управляемых циклическими нуклеотидами) и притоке катионов (I_f) инициируют ПреП. По достижению ППт быстро растет g_{Ca} и I_{Ca} , увеличивая наклон потенциала водителя ритма. При достижении потенциала положительных значений резко возрастают g_K и I_K , клетки водителя ритма реполяризуются до МДП [61, 203]. Ионный канал, управляемый циклическими нуклеотидами, имеет внутриклеточный сайт связывания с циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ). Симпатическая стимуляция, гипокалигестия, гипертермия способствуют росту наклона. ПреП возрастает за счет увеличения концентрации цАМФ. Через потенциалзависимые быстрые Na^+ -каналы осуществляется быстрый кратковременный приток Na^+ , препятствуя спонтанной деполяризации миокарда.

Длительный потенциал действия клетки имеет плато, что предотвращает циклическое наступление ПД в сердечной мышце и варьирует в соответствии с ритмом сердца. Наступающий ПД, открывая потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы в сарколемме кардиомиоцитов и обеспечивая приток Ca^{2+} в цитоплазму, приводит к электромеханическому сопряжению и сокращению. Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме определяется активным транспортом ионов в депо при помощи Ca^{2+} -АТФазы (SERCA), которая стимулируется фосфоламбаном, и во внеклеточное пространство через Na^+/K^+ -АТФазу. Миокард совершает систолическую мышечную работу (левым желудочком 1,07 Дж, правым 0,16 Дж), меньшая доля работы связана с пассивным эластичным сопротивлением желудочков в диастолу – растяжение при наполнении. Около 20 % энергии (0,24 Дж) в покое генерируется для пульса, 1 % – для движения крови в покое, при нагрузке энергетические потребности миокарда возрастают вместе с сердечным ритмом. Общая мощность сердца в покое (работа / время) равна 1,7 Вт ($1,45 \text{ Дж} \cdot 1,17 \text{ с}^{-1}$, при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 70 мин^{-1}).

Автоматизм сердца подвержен модуляции за счет эфферентных нервов автономной нервной системы в соответствии с меняющимися потребностями организма. Автономная нервная система (АНС) влияет на скорость генерации импульсов водителями ритма, скорость проведения импульсов (особенно в атриовентрикулярном узле), силу сокращения мышцы при заданной начальной длине волокна, скорость расслабления вследствие изменения активности SERCA. Парасимпатическое влияние на ритм сердца индуцируется ацетилхолином блуждающего нерва через связь с M_2 – холинорецепторами клеток водителя ритма, повышая проведение K^+ мембраной клетки [174, 258]. Симпатическое влияние на сердечный ритм опосредовано выбросом катехоламинов с активацией β_1 -адренергических рецепторов, повышающих фосфорилизацию циклического аденозинтрифосфата (АТФ) белков мембраны. В условиях покоя вагусное влияние превалирует, определяя вариации ЧСС [298] вследствие действия двух независимых механизмов: холинэргически вызванного снижения выброса норадреналина при повышении симпатической активности и холинэргического

ослабления реакции в ответ на адренергические стимулы [59, 203]. Вагусная афферентная импульсация приводит к рефлекторному возбуждению вагусной эфферентной активности и к угнетению симпатической эфферентной активности. Эфферентные симпатические и вагусные ритмические флюктуации модулируются центральными (вазомоторный и дыхательный центры) и периферическими (колебания артериального давления и дыхательные движения) осцилляторами [17, 131]. Анализ кратковременных и долговременных осцилляций сердечных периодов позволяет судить о состоянии и функционировании центральных осцилляторов, симпатической и вагусной эфферентной активности, гуморальных факторов, синусового узла [136, 174].

1.1.2 Методология оценки variability сердечного ритма

Группой экспертов Европейской ассоциации кардиологии и Северо-Американской ассоциации ритмологии и электрофизиологии были представлены стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое применение метода оценки variability сердечного ритма [299]. Основная информация о состоянии систем, регулирующих ритм сердца, заключается в «функциях разброса» длительностей кардиоинтервалов. При наличии нарушений ритма различного происхождения требуется применение специальных методов по восстановлению стационарности изучаемого процесса или особых аналитических подходов, например, методов нелинейной динамики [21, 174, 359], которые стали основой приборов автоматического неинвазивного измерения variability сердечного ритма с выводом и стратификацией расчетных показателей. Термин «variability сердечного ритма» стал общепринятым для колебаний последовательности кардиоциклов, описания тахограмм RR интервалов [16].

Для оценки показателей ВСР предложены методы, которые делятся на 6 групп: методы временной области, методы частотной области, автокорреляционные методы, нелинейные методы, методы независимых

компонент, методы математического моделирования (Приложение А). Большинство показателей ВСП временной области сильно коррелируют друг с другом, и в практических целях достаточно ограничиваться двумя из них [83, 174].

Вариационный размах (VAR) – это коэффициент вариации NN-интервалов и PNN50 (PNN50 – процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученных за весь период записи), которые нормированы на продолжительность RR-интервалов, не зависят от их величины, могут сравниваться у одного и того же обследуемого на разных этапах и в разных условиях исследования [231]. Одним из методов распределения вероятностей RR(NN)-интервалов является вариационная кривая, характеристиками которой являются M_0 (мода – наиболее ожидаемая длительность сердечного цикла), aM_0 (амплитуда моды), VAR (вариационный размах). При нормальном распределении и высокой стационарности исследуемого процесса M_0 мало отличается от среднего значения (математического ожидания) RR-интервалов. Амплитуда моды (aM_0) – количество RR-интервалов, соответствующих моде, выраженное в процентах к объёму выборки. Вариационный размах вычисляется по разности максимальной и минимальной продолжительностей RR-интервалов. Из этих показателей вычисляется индекс напряжения регуляторных систем (ИН, индекс Баевского, стресс-индекс, $SI = aM_0 / 2 \times M_0 \times VAR$). По разностным значениям соседних RR-интервалов с аппроксимацией экспоненциальной кривой и вычислением логарифмического коэффициента строятся гистограммы, в которых оцениваются три критерия: характеристика графического представления (ширина гистограммы); аппроксимация графического построения математической функцией (например, аппроксимация гистограммы треугольником или дифференциальной гистограммы экспонентой); классификация графических построений по различным категориям ВСП (эллиптическая, линейная или треугольная форма построения Лоренца) [174, 231]. Скатерограмма (от scatter – рассеивание) представляет распределения RR-интервалов от их последовательных пар (троек – предыдущего, текущего и последующего) в двухмерной (или трехмерной) координатной плоскости: по оси

абсцисс величина $R-R_n$, а по оси ординат величина $R-R_{n+1}$, – область точек называется пятнами Пуанкаре или Лоренца [16]. Обычно скатерограмма имеет форму эллипса, вытянутого вдоль биссектрисы, и является результатом суперпозиции дыхательной и недыхательной аритмии. Расстояние от центра до начала осей координат соответствует наиболее ожидаемой длительности сердечного цикла. Величина отклонения точки от биссектрисы влево показывает насколько данный сердечный цикл короче, и вправо – длиннее предыдущего. По скатерограмме вычисляют длину и ширину основного (без экстрасистол и артефактов) «облака» (перпендикуляр к длинной оси, проведенный через ее середину), его площадь – по формуле площади эллипса.

Анализ спектральной плотности мощности колебаний дает информацию о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний. Спектральный анализ количественно оценивает различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и графически представляет соотношения разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма. Различают параметрические и непараметрические методы спектрального анализа. К первым относится авторегрессионный анализ, ко вторым – дискретное преобразование Фурье, обычно выполняемое с использованием алгоритмов быстрого преобразования Фурье (БПФ) [21, 174, 231]. Группы методов дают сравнимые результаты. Преимущества параметрических методов состоят в более гладких спектральных компонентах, простой обработке спектра, а также точной оценке его мощности при малом числе образцов. Преимущество непараметрических методов (БПФ) в их простоте и большой скорости вычисления. Принцип БПФ заключается в делении ритмограммы на спектр элементарных ритмов с выводом количественной характеристики регуляторных систем сердца. В спектре коротких записей (от 2 до 5 минут) выделяют три спектральные компоненты общей мощности (TP, mc^2) ВСП: очень низких (VLF, mc^2), низких (LF, mc^2) и высоких частот (HF, mc^2) [16, 267]. Мера баланса низко- и высокочастотных звеньев регуляции рассматривается как мера симпатовагального баланса. Уровень активности очень низкочастотных влияний

нейрогуморальной регуляции связывают с влияниями надсегментарных отделов симпатического звена автономной регуляции, активность низкочастотных влияний с активностью вазомоторного центра, высокочастотных – с модуляциями парасимпатического звена АНС (мощность волн ультранизкой частоты (ULF): 0,0000–0,0033 Гц; VLF: 0,0033–0,0400 Гц; LF: 0,04–0,15 Гц; HF: 0,15–0,40 Гц). Индекс централизации (IC) отражает преобладание активности центрального контура регуляции над автономной нервной системой [143]. Количественная оценка спектральных волновых характеристик затруднена: при повышении симпатической активности снижается общая мощность спектра и его составляющих, включая низкие волны спектра; при повышении парасимпатической активности повышается общая мощность с высокими и низкими волнами спектра [18, 23]. Чаще из показателей спектрального анализа интерпретируются низкие и высокие волны спектра, их соотношения. При интерпретации кратковременной записи VLF компонента, полученная из кратковременной записи (т. е. менее 5 мин.), является сомнительной оценкой и должна быть устранена [18, 174]. Спектральный анализ длинных записей или усреднение по ним результатов спектрального анализа коротких записей сопряжены с проблемой «стационарности» и приводят к потере модуляций HF и LF компонент, лежащих в основе ВСР. В настоящее время отдается предпочтение кратковременным записям без эктопических сокращений, пропуска данных и шума [186].

Полагают, что нелинейные явления ВСР определяются комплексным взаимодействием гемодинамики, электрофизиологических и гуморальных изменений, автономной и центральной регуляций [32, 91]. К эффективным методам изучения нелинейных свойств ВСР относятся: $1/f$ масштабирование Фурье-спектра, H – экспоненциальное масштабирование, и метод ячеячатого спектрального анализа [27]. Для представления данных использовались сечения Пуанкаре, маломерные аттракторы, декомпозиция единичных величин и траекторий аттракторов. Для других 10 количественных оценок использовались D2-корреляционный массив, экспоненты Ляпунова и энтропия

Колмогорова. Эти методы являются мощным инструментом для описания сложных систем, но результатов их приложения к биомедицинским данным, включая анализ ВСП, не получено [16]. Считают, что интегральная сложность оценок имеет низкую чувствительность при анализе биологических систем [299]. Продолжительность записи определяется природой каждого конкретного исследования ВСП. Стандартизация особенно необходима при исследованиях физиологических и клинических приложений ВСП. Если производятся кратковременные записи, то приоритетны частотные методы. Непараметрический анализ должен использовать не менее 500 точек по 5-минутной записи. В дополнение к другим возможностям, частотный анализ должен выполняться по 5-минутным сегментам, используя такую же точность, как и при анализе долговременных записей электрокардиограммы [186, 299]. Чтобы получить HF компоненту спектра, продолжительность записи должна приблизительно составлять 1 мин., а чтобы получить низкочастотную LF компоненту – 2 мин. Чтобы стандартизовать различные исследования кратковременных ВСП предпочтительно использовать 5-минутную стандартную запись, если природа исследований не требует другой длительности. Усреднение спектральных компонент, полученных по последовательным участкам записи для минимизации ошибок, вызванных анализом очень коротких сегментов, возможно. Временные оценки подходят для анализа долговременных записей, низкая стабильность модуляций сердечного ритма во время долговременной записи приводит к сложности интерпретации частотных оценок [17, 186].

1.2 Возрастные особенности автономной регуляция гемодинамики у детей

Вариабельность сердечного ритма большинством исследователей рассматривается как многоуровневый индикатор активности автономной нервной системы и уровня флуктуации автономных влияний на сердечный ритм [23, 204, 223, 225]. Патофизиологическая основа метода кардиоинтервалографии

неспецифична [188], наиболее перспективна для количественного определения активности автономной нервной системы [175, 204]. Интегральные параметры, усреднённые по функции и по времени, отражают адаптационную реакцию организма [43, 188]. Публикуемые работы с участием взрослых используют показатели ВСР в комплексе общего мониторинга показателей центральной гемодинамики. Стратификация рисков, адекватная интерпретация показателей физиологического соответствия достигнута при остром инфаркте миокарда и диабетической нейропатии [31, 296]. Вместе с тем, недостаточно изученными остаются вегето-висцеральные нарушения, развивающиеся у детей разного возраста, в том числе находящихся в критических состояниях. Отклонения, возникающие в регулирующих системах, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим сдвигам и, следовательно, являются наиболее ранними признаками неблагоприятного течения периода адаптации у детей в критических состояниях [193, 221]. Сердечный ритм является индикатором этих отклонений, в связи с чем исследование вариабельности сердечного ритма имеет важное прогностическое значение при проведении интенсивной терапии при стресс-индуцированных состояниях.

Функциональное созревание отделов АНС тесно связано с состоянием высших отделов центральной нервной системы (ЦНС) [71]. Новорождённые характеризуются высокими исходными уровнями симпатикотонии и доминированием центрального контура регуляции ритма сердца со значительными его колебаниями [23, 204]. Такие механизмы регуляции несовершенны, что определяет высокий риск быстрой дезадаптации и перехода в стадию декомпенсации патологического процесса [175, 193]. Однако уровень сдвигов, критичность изменений не изучены в этой популяции. Миокард новорождённого обладает богатой автономной иннервацией [297]: предсердия иннервируются симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами, а желудочки – преимущественно симпатическими волокнами [292, 297]. Парасимпатические нервные окончания распределены в основном в эндокарде, а симпатические – в эндокарде и эпикарде. Имеются существенные отличия

в латентном периоде и длительности физиологического ответа при симпатической и парасимпатической стимуляциях. Функциональные реакции в ответ на холинергические стимулы возникают через несколько миллисекунд, а на адренергическую стимуляцию – спустя несколько секунд [279, 292]. Это объясняет пространственную и временную неоднородность автономных влияний на миокард в целом. В регуляции деятельности сердца новорождённых гетерометрический механизм проявляется слабо из-за низкой растяжимости сердца, но зависимость силы сокращений от их частоты (гомеометрический механизм) выражена хорошо. Тоническое влияние вагального кардиального рефлекса (рефлекс Данини – Ашнера) выражено незначительно. При воздействии на ребенка таких факторов, как холод, тепло, движение, плач, кормление, увеличение частоты сердечных сокращений связано с рефлекторным возбуждением центров симпатической нервной системы. Уровень артериального давления у новорождённых поддерживается в основном гуморально, за счет ренин-ангиотензиновой системы. Баро- и хеморецепторы дуги аорты и каротидных синусов функционируют, но рефлекторные влияния с этих областей выражены слабо. Сосудистые реакции у новорождённых имеют преимущественно прессорный характер. Они отличаются большой изменчивостью, нестойкостью, длительным латентным периодом [146].

Темп роста сердца на первом году жизни интенсивнее, чем на последующих этапах. К 1-2 годам масса сердца возрастает примерно в 3 раза. К 3 годам завершается становление тонуса центров блуждающего нерва, что клинически проявляется синусовой аритмией и уменьшением частоты сердечных сокращений. Длительность сердечного цикла продолжает увеличиваться за счет диастолы. К 7 годам сердце приобретает основные морфологические черты сердца взрослого, отличаясь от него лишь размерами. К этому же возрасту завершается дифференцировка сократительных волокон миокарда, проводящей системы, образуются магистральные коронарные артерии, происходит развитие нервного аппарата сердца и сосудов. Увеличение массы сердца обусловлено главным образом увеличением объёма мышечных волокон, обеспечивая рост

систолического объёма сердца. Автономная нервная система принимает активное участие, как в патогенезе, так и в саногенезе. С учетом взаимосвязи АНС с психоэмоциональными структурами, эндокринной и иммунной системами, а также с метаболическими процессами в клетках, изменения её активности относят к пограничным преморбидным состояниям. Они генетически запрограммированы, активно проявляются в критические периоды у детей – неонатальный и пубертатный. Дисфункция (недостаточность) АНС является патогенетически детерминированным, синдромологическим понятием. Функциональные изменения в области надсегментарных структур, по мнению А. М. Вейна [126], могут привести к формированию генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), обозначающего доминантный очаг, связанный с развитием нейродистрофического процесса, который способствует хронизации дисбаланса отделов АНС [104]. При локализации ГПУВ в задних отделах гипоталамуса фиксируется симпатикотония (эрготропная активность), в передних – ваготония (трофотропная активность) [230]. Эмоциональный аппарат ребенка при действии экстремальных факторов одним из первых включается в стрессовую реакцию, так как является аппаратом акцепторного действия, поведенческие акты регулируются через нейрогуморальную взаимосвязь [282]. Вариабельность сердечного ритма перспективна для понимания уровня зрелости и активности автономной нервной системы у детей разного возраста [193]. Определение исходного тонуса, реактивности и обеспечения оптимального уровня автоматизма сердца позволяет с большей полнотой судить о состоянии нервной системы в целом. Судить о выраженности изменений синусового сердечного ритма представляется возможным только при условии сопоставления показателей кардиоинтервалограммы у больных и здоровых детей аналогичных возрастных групп [260].

Общепринятым критерием является индекс напряжения [12, 23]. У детей старшего возраста и взрослых величина в норме в пределах от 50 до 150 усл. ед. В покое сердечному ритму свойственна хаотичность и волнообразность, преимущественно регулируется он собственным водителем ритма,

внутрисердечными симпатическими и парасимпатическими ганглиарными влияниями и базовым гормональным уровнем. При стресс-индуцированных состояниях подключаются более высокоорганизованные структуры мозга – мезэнцефальные адренергические ядра (голубое пятно, черная субстанция), гипоталамус (паравентрикулярное и супраоптическое ядра, мамиллярные тела), лимбическая система, ствол и кора головного мозга. При патологических состояниях с ведущей сердечной недостаточностью ИН значительно увеличивается, по характеру сердечный ритм становится правильным и стабильным, так называемый «жесткий или ригидный ритм». В 2011 году [322] был разработан и внедрен в практику интегральный показатель – спектральный индекс variability (СИВ, усл. ед.): $(VLF \times LF \times HF) / TP \times 100$. Низкие значения показателя характеризуют стационарность ритма. У обследованных 188 новорожденных в возрасте 5 дней жизни, из них 55 – в критических состояниях, были определены нормативные значения и критические точки: нормой для детей 5 дней жизни являлся СИВ = $(769,50 \pm 33,86)$ усл. ед., а для детей 1 месяца жизни – СИВ = $(595,50 \pm 26,21)$ усл. ед.; СИВ = $(38,40 \pm 1,11)$ усл. ед. соответствовал критическому состоянию. У детей старшего возраста, подростков и спортсменов разработан алгоритм оценки типа регуляции ритма на основе сопоставления значений стресс-индекса и очень медленных волн спектра с диапазонами [363]: ИН > 100 усл. ед., VLF > 240 мс² – умеренное преобладание симпатической и центральной регуляции сердечного ритма; ИН > 100 усл. ед., VLF < 240 мс² – выраженное преобладание симпатической регуляции сердечного ритма; ИН > 25 усл. ед. и ИН < 100 усл. ед., VLF > 240 мс² – умеренное преобладание парасимпатической активности; ИН < 25 усл. ед., VLF > 240 мс², TP > 8 000–10 000 – выраженное преобладание парасимпатического отдела автономной системы. Данные критерии показателя variability сердечного ритма не могут быть использованы у детей первого года жизни и новорожденных. Поставленная задача была решена Н. И. Шлык [217] при сопоставлении полученных значений общей мощности спектра и индекса напряжения с разработанными диапазонами значений. В своей работе [322]

показателем оценки variability сердечного ритма у глубоко недоношенных детей N. L. T. Nguyen и соавт. определили циркадный индекс, ригидность которого объясняли особенностями перестройки системы кровообращения (анатомические дефекты, перегрузка камер сердца объёмом, давлением, гипоксически-ишемическим ремоделированием миокарда) и морфофункциональной незрелостью систем. Высокие риски декомпенсации АНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде З. Ф. Долгова [72] объясняет гиперсимпатикотонией и компенсаторной нейрогуморальной гиперстимуляцией. Замедление созревания парасимпатической системы отмечено у младенцев, рождённых на 32–37-й неделе гестации [72]. У детей с внутриутробной гипотрофией по сравнению с детьми с нормальными весо-ростовыми показателями зарегистрированы более высокие модуляции парасимпатической нервной системы [325]. На этапах исследования В. Овчинниковым и соавт. [255] продемонстрированы недостаточное влияние со стороны центрального контура нейрорегуляции, более напряженный характер адаптации и высокая истощаемость функционального резерва у недоношенных детей с гипотрофией на протяжении 3 месяцев жизни.

Таким образом, способность организма удерживать стресс-ответ при угрозе или развитии критических состояний характеризует автономную реактивность, определяет степень гемодинамической компенсации и возможность терапевтической коррекции с целью поддержания оптимального уровня функционирования автономной нервной системы. Наименее исследована variability ритма сердца у детей раннего возраста и новорождённых. Отсутствуют сведения о временных и частотных составляющих variability сердечного ритма в однородных возрастных группах.

1.3 Миокардиальное напряжение в стресс-индуцированных состояниях у детей

Течение критических состояний сопряжено с сердечно-сосудистой нестабильностью при оценке клинико-лабораторных проявлений гемодинамических нарушений. Результатом воздействия триггерных дестабилизирующих факторов на миокард являются нейрогуморальная дисрегуляция сократительной функции миокарда со снижением его функциональной активности, временное уменьшение (прекращение) коронарного кровообращения в отдельных локусах с изменением энергетического метаболизма миокарда. Проблема влияния гипоксии на сердечную мышцу, адаптации миокарда к ее действию, а также вызываемые ею последствия, не утрачивает своей актуальности и продолжает оставаться предметом исследований, как в терапевтической, так и в педиатрической и неонатальной интенсивной терапии [81, 110, 129]. Повреждение миокарда гипоксического генеза у новорождённых рассматривается в аспектах кардиоренального и цереброкардиального синдромов, кардиомиопатии, транзиторной ишемии миокарда. Патогенетически это сочетание гипоэргии, систолической дисфункции и относительной коронарной недостаточности вследствие несоответствия имеющегося коронарного кровотока функциональным потребностям сердца, возникающим в результате высокой гемодинамической нагрузки на миокард желудочков в период адаптации кровообращения [78, 192]. В основе кардиocereбральной дисфункции лежат нарушения ауторегуляции церебральной гемодинамики, сердечного ритма и его циркадной организации, электрофизиологическая нестабильность миокарда с риском развития угрожающих жизни состояний. Повышение легочного сосудистого сопротивления, как следствие гипертрофии гладкомышечного слоя допреацинарных сосудов и не имеющих в норме мышечного слоя интраацинарных сосудов в сочетании с функционирующими значимыми фетальными коммуникациями, формирует увеличение постнагрузки правого желудочка, способствует повышению потребности миокарда в кислороде и уменьшению его

поступления. Изменения лежат в основе ишемического повреждения миокарда, нарушения сердечного ритма и его циркадной организации, формирования электрофизиологической нестабильности миокарда (показатели вариабельности ритма сердца rMSSD более 29 мс и pNN50 более 1,5 %) [119, 147]. Функциональная недостаточность симпатического звена АНС пролонгирует кардиальную нестабильность с риском развития угрожающих жизни состояний, более выраженных у недоношенных, незрелых детей [200]. Формирование «синдрома гемодинамического обкрадывания» способствует нарушению не только церебрального, но и периферического кровотока с развитием ишемии тканей. Гипоперфузия почек определяет снижение фильтрационного давления и, как следствие, инициацию острого почечного повреждения [176, 227, 265]. Резкое снижение почечного кровотока может сочетаться с функционированием артериовенозных шунтов Труэта на уровне юкстамедуллярных нефронов, приводя к значимому сбросу крови из приносящих в выносящие артериолы, минуя гломерулярный аппарат. Следствием является повреждение проксимальных канальцев нефронов, а в дальнейшем – дистрофические изменения почек с ограничением или нарушением их функции [49, 269, 297]. Гипоксия сочетается с нейроэндокринным дисбалансом (гиперальдостеронизмом, увеличением секреции ренина, антидиуретического гормона и др.), поддерживая ренальную вазоконстрикцию и гипоперфузию [103, 210, 226]. По современным данным, встречаемость кардиоренального синдрома (КРС) 1 типа у детей составляет до 60 % [259]. Дисбаланс в системе нейрогуморальных кардиоренальных связей расценивается как патогенетическая концепция вазоплегического синдрома (ВС) [106]. В основе общего патофизиологического феномена лежит множество воспалительных каскадов, важнейшую роль отводят гиперпродукции универсального эндогенного вазодилататора – NO [102]. Специфическими признаками ВС являются артериальная гипотензия с нормальным или повышенным сердечным выбросом (СВ), патологическое шунтирование крови из артериол непосредственно в вены в обход капиллярного русла, что обуславливает патологически высокие уровни сатурации гемоглобина венозной

крови (SvO_2) [359] и концентрации лактата крови [242]. При ВС описывают и патологическую гипердинамию со снижением плотности действующих капилляров в тканях [259, 359]. Вазопрессорная поддержка (ВАП), направленная на повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), параллельно снижает интенсивность артериовенозного шунтирования крови [306].

Объёмная перегрузка правых отделов сердца, сопряженная с повышенным давлением в них, способствует ремоделированию с формированием дилатационных изменений, нарушению систолической и диастолической функции желудочков, снижая СВ [180]. Предикторами ремоделирования сердца в неонатальном периоде у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, являются сочетание высокого среднего давления в легочной артерии (МРАР) и бивентрикулярной диастолической дисфункции. Совокупность этих взаимообусловленных патологических состояний рассматривается как феномен гибернации миокарда, при котором гипоперфузия, как кратковременная начальная фаза ишемии, является адаптивной и обратимой [60, 312]. В отличие от взрослых [280], для миокарда новорождённого основным быстрым макроэргическим субстратом является глюкоза и продукт её метаболизма – молочная кислота [158]. Захват глюкозы в зоне гибернирующего миокарда существенно выше, чем в зонах нормальной перфузии [274], причем после инотропной стимуляции скорость захвата глюкозы гибернирующими кардиомиоцитами возрастает. Отражением повышенного захвата глюкозы является усиленное накопление гликогена в кардиомиоцитах. В условиях значимой гипоперфузии данный метаболический путь более предпочтителен и энергетически эффективен [234, 198]. Функциональные нарушения в гибернирующем миокарде сопряжены с гиперсимпатической иннервацией, повышая риск внезапной сердечной смерти [257, 270]. Особенности сократительного миокарда новорождённых обуславливают меньшую, чем в другие возрастные периоды, инотропную активность и склонность к быстрому развитию вентрикулярного дезадаптивного ремоделирования в виде дилатации камер сердца с формированием сферической, «шаровидной» формы миокарда, развитием эксцентрической гипертрофии левого

желудочка, фиброзом и относительной недостаточностью клапанного аппарата, повышением специфических ферментов миокардиального повреждения [60]. Нарушенная геометрия желудочков, его сферизация являются гемодинамически невыгодными и создают основу для быстрой декомпенсации кровообращения [79]. Ведущее значение в формировании дезадаптивного ремоделирования с развитием фибро-склеротических процессов придается ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), особенно ее тканевому звену (ген ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II и альдостерон). Ангиотензин II и альдостерон вызывают эндотелиальные микроповреждения с ухудшением эндотелиальных функций, утолщением сосудистых стенок и усилением фиброза. Установлены токсический эффект ангиотензина II по отношению к миоцитам и его способность вызывать аккумуляцию коллагена как за счет стимуляции синтеза коллагена кардиофибробластами, так и за счет торможения его распада. В исследованиях отмечается, что синдром воспалительной реакции (СВР) сопровождается развитием острого почечного повреждения (ОПП) не менее чем в 35 %, что подтверждает роль митохондриальной ДНК в качестве алармина даже в отсутствие первичного очага инфекции и при неинфекционном характере СВР. На небольшой когорте кардиохирургических пациентов показано, что уровень митохондриальной ДНК статистически значимо повышается при формировании полиорганной недостаточности вне зависимости от причины возникновения критических состояний, а также коррелирует с тяжестью полиорганной недостаточности, оцененной по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [121].

Клиническая картина миокардиальной дисфункции у детей характеризуется умеренной кардиомегалией, слабо выраженной дилатацией или симметричной гипертрофией миокарда, снижением сократимости и нарушением процессов реполяризации миокарда, повышением уровня изофермента креатинкиназа МВ (КК-МВ) в сыворотке крови, неврологическими эквивалентами перенесенной гипоксии, аритмиями, симптомами недостаточности кровообращения. Патогенез транзиторной гипертрофии или дилатационной миокардиопатии представлен снижением темпов миграции клеток нервного гребешка с последующим

снижением кальциевого тока и уменьшением сократительной активности развивающихся кардиомиоцитов. Рост сосудистого сопротивления при сохранной контрактильности миокарда лежит в основе гипокинетического типа кровообращения в условиях энергетического дефицита. Изучение состояния детей, рожденных от матерей с осложненным акушерским анамнезом, в том числе извлеченных путем кесарева сечения, показало частое формирование транзиторной гормональной недостаточности, замедляющей адаптационные процессы [221]. Интранатальная гипоксия способствует выбросу норадреналина, приводя к стимуляции альфа-адренорецепторов сосудов при относительно слабом воздействии на бета-адренорецепторы миокарда [145, 146, 262]. Гиперкатехоламинемия вызывает развитие гипертрофии кардиомиоцитов с коллагенизацией стромы, лизисом митохондрий и миофибрилл, нарушением диастолической функции миокарда, развитием его гипертрофии, возможным повышением контрактильности с последующим усугублением гипоксически-ишемических процессов в миокарде в связи с резким спазмом интрамуральных сосудов во время систолы. Методы оценки перфузии миокарда [239, 272], его жизнеспособности по типу ответа на темп инфузии добутамина [11] и на основании позитронной эмиссии [170] в педиатрической практике имеют слабую доказательную базу. Клиническая картина постгипоксической миокардиопатии полиморфна, часто маскируется другими системными нарушениями в рамках синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), что осложняет дифференциальную диагностику между функциональными и структурными нарушениями в миокарде. Тропониновый тест остается ранним маркером повреждения кардиомиоцитов, однако обратной стороной высокой чувствительности теста стала потеря клинической специфичности [246]. Процесс высвобождения тропонина I имеет однофазный характер, а тропонина T – двухфазный, что обусловлено большим содержанием его в цитоплазматической фракции. Если растворенные в цитозоле белки (миоглобин) относительно быстро элиминируются из зоны некроза, деструкция сократительного аппарата кардиомиоцитов более продолжительна по времени, поэтому увеличение уровня

тропонинов определяется в течение 8–10 дней после начала ишемии и некроза миокарда.

Характер изменений тропонинового комплекса при кардиологической патологии у детей имеет ориентировочный характер и представлен динамической оценкой. Значимыми маркерами гибели миоцитов являются концентрация в крови креатинкиназы МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гликоген-фосфорилазы, повышение в крови содержания миоглобина, цепей миозина, кардиотропонинов Т и I [216]. В работе А. М. Чаулина и соавт. [97, 212] проведено ранжирование концентраций тропонина I (Тр-I) в зависимости от тяжести постгипоксического повреждения миокарда у взрослых. В работе В. А. Желева и соавт. [96] выявлены значимые корреляционные связи между уровнями кардиоспецифических маркеров (креатинкиназы-МВ и концентрации кардиального тропонина I) со сроками гестации, антропометрическими характеристиками и тяжестью состояния при рождении. Имеются данные о длительном сохранении высокого уровня активности КК-МВ и Тп-I в сыворотке крови у новорождённых, перенесших перинатальную гипоксию [157]. Данных о динамике концентрации тропонина Т (Тр-Т) у новорождённых не найдено. Современные диагностические тенденции подтверждают перспективность подходов, основанных на измерении двух и более биомаркеров в дополнение к тропонину [213]. В работе О. В. Дымовой [73] предложен алгоритм диагностики острого инфаркта миокарда и четыре диагностических сценария, основанных на одновременном определении концентраций тропонина и копептина в ранние часы от развития болевого приступа. В качестве набора кардиомаркеров рассматриваются и другие показатели. КК-МВ считается относительно кардиоспецифической, активность КК-МВ при инфаркте миокарда (ИМ) колеблется от 6 до 25 %, повышение КК-МВ выявляется после операций, травматизации и воспалительных повреждений мышц. Определение концентрации миоглобина имеет большое значение у больных с синдромом длительного сдавления, при обширных травмах мышц, наиболее частым осложнением, которых является острое почечное повреждение. Остается ценной

динамическая «прикроватная» оценка показателей, как для диагностики кардиоваскулярной патологии, так и для характеристики степени выраженности поражений миокарда и оценки эффективности проводимого лечения [68]. Количество исследований комплекса кардиомаркеров у новорождённых и детей разных возрастных групп при угрозе развития критических состояний ограничено, отсутствуют данные по хирургической группе пациентов, как наиболее уязвимой по развитию кардиальной дисфункции после хирургического лечения, особенно в неонатальном и младенческом периодах.

Принцип терапии во взрослой практике состоит в высокоэнергетической стимуляции кардиомиоцитов – модуляции сердечных сокращений, что способствует фосфорилированию фосфоламбана, белка, отвечающего за экспрессию саркоплазматической кальциевой АТФ-азы второго типа, тем самым увеличивая концентрацию внутриклеточного кальция и повышая сократимость кардиомиоцитов. С течением времени локальные стимулы распространяются на смежные и отдаленные участки миокарда через периферическую проводящую систему [69, 89, 207]. В педиатрической практике актуальна фармакологическая терапия постгипоксических повреждений миокарда, диктующая необходимость применения средств с антигипоксическими и антиоксидантными свойствами, обладающих свойствами цитопротекции, стимуляции клеточного роста, торможения процессов апоптоза, генной экспрессии и трансмембранной передачи регуляторных сигналов [125]. У пациентов, получавших сукцинатсодержащий кристаллоидный раствор в дозе 10 мл на 1 кг массы тела в течение 4 часов ежедневно курсом до 11 дней, продемонстрировано значимое ($p < 0,05$) снижение исходно повышенного уровня эндотелиоцитов и концентрации гомоцистеина, уменьшение количества тромботических осложнений на всех этапах исследования [103]. Нарушения автономной регуляции сопровождаются нарушением активности ферментных систем. Митохондриальные ферменты имеют избирательную сигнальную связь с симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы.

1.4 Современные аспекты гемодинамической поддержки при критических состояниях у детей. Оценка волемической перегрузки у детей при проведении интенсивной терапии

Ключевыми компонентами терапии критических состояний у детей являются респираторная, гемодинамическая, нутритивная поддержки. Инфузионная терапия, как основной метод поддержания гемодинамики у больных в критических состояниях, предполагает строгое соблюдение суточного и кумулятивного балансов введённой и выведенной воды, что обозначается аббревиатурой «ROSE» (Rescue; Optimization; Stabilization; (De)-escalation = evacuation) [355]. Кратковременный этап «R», основанный на экстренной инфузионной ликвидации гиповолемии, запускает каскад патофизиологических реакций, выход из которых занимает до нескольких недель [55]. Волемическая перегрузка в первые дни пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии остается высокой [214]. Современные обзоры рассматривают приоритетность рестриктивной стратегии инфузионной терапии (ИТ) [98]. У детей младшего возраста гемодинамические регуляторные механизмы несовершенны, что определяет высокий риск быстрой дезадаптации и перехода в стадию декомпенсации патологического процесса [166, 193]. Возрастные анатомо-физиологические особенности реакции систем детского организма на снижение (или угрозу снижения) сердечного выброса определяют отличия в реализации подходов к гемодинамической поддержке в различных возрастных категориях. Данные отличия более выражены у новорождённых, у которых низкий ударный объём (УО) сердца компенсируется только за счет тахикардии, обеспечивая более высокий минутный объём относительно массы тела, чем у взрослых. У новорождённых сердечная деятельность имеет особенности: низкую чувствительность к катехоламинам, слабое развитие β -адренорецепторов, преобладание адренергических механизмов над холинэргическими, незрелость барорефлекса. По сравнению с взрослыми, новорождённые отличаются не только общим содержанием воды в организме и долей внеклеточного сектора с большей

чувствительностью к потере и к избытку жидкости, но и более быстрым межсекторальным перемещением. Большая скорость рециркуляции и лабильность внеклеточного пула воды ограничивают возможности мониторинга адекватности гидратации и не позволяют стандартизировать целевые значения темпов и объёмов инфузии в разнообразных клинических ситуациях периода новорождённости. Высокая напряжённость энергетического метаболизма новорождённых обеспечивается высочайшим объёмом рециркуляции воды организма: у взрослых объём рециркуляции, измеренный в просвете тощей кишки, составляет 3–4 объёма циркулирующей крови (ОЦК) в сутки, у доношенных новорождённых – 30–32 ОЦК. Большой объём циркулирующей крови и высокое содержание внеклеточной воды определяют, с одной стороны, возможность мобилизации воды в сосудистое русло при кровопотере, но, с другой стороны, создают риск патологической транслокации жидкости при повышенной проницаемости эндотелия и базальных мембран. Любая выраженная дегидратация может осложниться гиповолемией, синдромом низкого сердечного выброса и шоком, особенно у недоношенных новорождённых. Непредсказуемо по последствиям и введение избыточных объёмов жидкости [4, 195]. Сообщается, что объём выделенной жидкости в первые сутки менее 20 % от введенного объёма, увеличивал риск летального исхода в 12 раз, увеличение объёма потерь жидкости до 80 % от введенного способствовало значительному снижению риска смерти пациента. Возможность быстрого достижения суточного и кумулятивного отрицательных балансов при развитии критических состояний является прогностически благоприятным показателем исхода и разрешения органной недостаточности [158].

Главные задачи рациональной инфузионной терапии во время хирургических вмешательств – поддержание, насколько возможно, таких важнейших физиологических параметров, как нормоволемия и электролитный состав плазмы крови. Исходная, клинически значимая предоперационная гиповолемия, неощутимые потери оказывают незначительное влияние на периоперационную гемодинамику [148, 299]. Представления о необходимом

объёме внутривенных инфузий во время хирургических вмешательств могут варьировать в весьма широком диапазоне. Выделяют три основных варианта периперационной инфузионной терапии: либеральная, целенаправленная и рестриктивная. Современная практика назначения интраоперационной инфузии опирается на представление о необходимости замещения дефицита исключительно кристаллоидными растворами, исходя из расчетов 4–15 мл на 1 кг массы тела в час [345]. Приоритетна инфузия сбалансированных кристаллоидов с учетом их гомогенного перераспределения во внеклеточном пространстве [295, 329]. Показано, что либеральная стратегия периперационных инфузий из расчета 10 мл/кг за час может привести к перегрузке организма жидкостью, в результате которой увеличиваются периперационные осложнения и смертность [244, 342]. Новые представления о строении стенки микрососудов, роли эндотелиального гликокаликса как основного регулятора перемещения жидкости из просвета сосудов в интерстиций и обратно, его легкой «смываемости», в частности избыточными объёмами жидкости, легли в основу современной концепции допустимой и рациональной инфузионной терапии как по объёму, так и по составу [310]. В абдоминальной хирургии доминирует концепция «нулевого» жидкостного баланса как способа снизить частоту осложнений и летальность после плановых операций [341]. «Нулевой» жидкостный баланс предусматривает восполнение всей утраченной во время операции и в ранний послеоперационный период жидкости растворами, близкими к ней по объёму и составу. Опубликованы результаты ряда исследований, в которых сравнивали методики «нулевого» жидкостного баланса и целенаправленной терапии. Эффективность обеих методик оказалась одинаковой [279, 332].

В последнее время активно используется концепция целенаправленной терапии, которая во многих исследованиях показала значительное улучшение исходов заболеваний и снижение летальности. При выборе программы инфузионной терапии необходимо учитывать особенности пациентов, наличие сопутствующей патологии, полиорганной недостаточности, шока. Пациенты индивидуально реагируют на внутривенное введение жидкостей, поэтому

инфузионная терапия должна проходить в условиях соответствующего мониторинга [252]. Избыточная инфузионная нагрузка опасна нарушением эндотелиального барьера, развитием трудно поддающегося лечению тканевого отека, способного привести к стойкому парезу кишечника, полиорганной недостаточности и повышенной послеоперационной летальности [292]. Динамическое равновесие структуры эндотелиального гликокаликса нарушается путем ускоренного слущивания его элементов вследствие гипоксии [357], гиперволемии и гиповолемии, гипергликемии [307], ферментативной и микробной инвазии [189]. Повреждение гликокаликса ведет к дальнейшему повреждению эндотелия и развитию эндотелиита, лежащего в основе патогенеза многих критических состояний. Профилактика повреждений эндотелиального гликокаликса, а также возможность его ремодуляции, представляется одним из весьма перспективных направлений в терапии критических состояний. Показаны возможности ремодуляции поврежденного гликокаликса с помощью инфузии альбумина человека, в том числе и для профилактики снижения уровня экстравазации у хирургических пациентов [316]. При этом капиллярная утечка альбумина в норме составляет около 5 % в час, а во время операции – до 15 % в час. В послеоперационном периоде повышенная сосудистая проницаемость сохраняется до 10 дней и более. Эффективность глюкокортикоидов при стабилизации и предупреждении повреждения гликокаликса у детей при хирургических вмешательствах продемонстрирована в клинических исследованиях. Интраоперационное введение метилпреднизолона в дозе 30 мг на 1 кг массы тела после вводной анестезии снижало внутрисосудистую концентрацию синдекана-1 сразу после восстановления самостоятельного кровообращения и через 6 часов после операции [183]. В то же время, применение глюкокортикостероидов у новорождённых в возрасте 0–14 суток было сопряжено с повышением как летальности, так и инвалидизации.

Интраоперационное внутривенное введение жидкости у детей в условиях региональной анестезии имеет особенности. По данным сравнительного анализа [108] у детей младшей (1–5 лет) и старшей (6–12 лет) возрастных групп

установлено, что типичной гемодинамической реакцией на эпидуральный блок является незначительное снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД) без значимого изменения сердечного выброса, более выраженное у детей старшего возраста, но успешно корректируемое объёмом экстренной регидратации. Исследования variability сердечного ритма, как индикатора ответа АНС организма на стрессоры (боль, травму, психоэмоциональное перенапряжение, гипо-, гиперволемию, инфекционный процесс) сохраняют актуальность. В работе С. И. Сироты [182] была выявлена и патогенетически обоснована связь типов гемодинамики с типом врождённых пороков развития желудочно-кишечного тракта (ВПР ЖКТ) и передней брюшной стенки. Предоперационная подготовка проводилась под контролем параметров неинвазивной гемодинамики и ИН. Компенсаторная гипердинамика была диагностирована в 48,2 % на фоне предоперационной подготовки: в течение 2–3 часов уменьшалась тахикардия, снижался ударный объём на 10–15 % от исходного, АД снижалось на 5–10 %, возрастало ОПСС на 15–22 %, снижался индекс напряжения с 400–500 усл. ед. до 200–250 усл. ед. В 39,3 % (ВПР верхних отделов ЖКТ) диагностирован гиповолемический тип кровообращения, восстановление гемодинамики занимало до 8–9 часов. Основными критериями готовности ребенка к оперативному вмешательству являлись переход кровообращения в режим компенсаторной гипердинамики со снижением ИН до 300–350 усл. ед., снижение ОПСС. Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) с расширением полостей сердца является поздним признаком декомпенсации кровообращения, тогда как ранние признаки поражения миокарда чаще остаются нераспознанными [101]. Согласно нейрогормональной концепции патогенеза сердечной недостаточности, в основе структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы лежит острая гиперактивация и перестройка различных механизмов регуляции гемодинамики. Вначале повышается активность симпатического отдела АНС, что сопровождается относительным увеличением вклада мощности волн низкой и очень низкой частот по данным спектрального анализа. Увеличение активности симпатoadренальной

системы и РААС приводит к подавлению парасимпатической модуляции, наблюдается снижение общей мощности спектра за счёт абсолютного уменьшения мощности волн высокой и низкой частот. Снижение или полное отсутствие волн низкой частоты объясняется значительным снижением чувствительности синусового узла к нервным и гуморальным влияниям [72, 146, 302]. Мощность волн в диапазоне очень низких частот практически не изменяется и становится преобладающей в общей структуре спектра.

Мониторинг уровня АД в периоперационном периоде должен быть неинвазивным, свободным от риска осложнений, а также должен иметь отличную согласованность и взаимозаменяемость с внутрисосудистым мониторингом АД [266]. Технологии неинвазивного мониторинга АД на сегодняшний день не могут полноценно заменить постоянный инвазивный мониторинг АД у детей во время оперативных вмешательств [268]. Учитывая этот факт, во время оперативных вмешательств следует обращать особое внимание на показатели систолического АД, а не ограничиваться только показателями среднего АД (САД). Использование показаний систолического артериального давления при CNAP-мониторинге позволяет раньше инициировать меры терапии критической гипотензии. CNAP-мониторинг не может полноценно заменить инвазивное внутриартериальное измерение артериального давления у детей во время хирургических вмешательств. Для подтверждения данного вывода необходимо дальнейшее изучение этой проблемы [99].

Большее значение приобретают экспресс-тесты или малоинвазивные лабораторные методы оценки сократимости и диастолической функции миокарда. Преимуществом лабораторной диагностики по сравнению с клинико-инструментальными методами является отсутствие субъективности суждения, зависимости от клинического опыта врача, доступность и быстрое получение результата. В настоящее время спектр биомаркеров в кардиологии, удовлетворяющих требованиям концепции SMART (S – специфичные/чувствительные; M – измеряемые; A – доступные; R – воспроизводимые; T – своевременные), достаточен для конкуренции с инструментальным мониторингом [294, 323].

Скрытая дисфункция кардиомиоцитов является триггером снижения эффективности сокращения миокарда и толерантности к инфузионной нагрузке, приводя к развитию сердечной недостаточности. Для оценки влияния быстрой регидратации на функциональное состояние миокарда актуально определение активности КК-МВ, концентрации тропонина Т и натрийуретического пептида в плазме крови [355]. Оценка миокардиальной дисфункции у новорождённых затруднена из-за отсутствия диагностических критериев поражения сердечно-сосудистой системы в зависимости от срока гестации, функционирования фетальных коммуникаций и сопутствующей патологии [52, 68]. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) – высокочувствительный маркер дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности (СН) [178], но отсутствует единая точка зрения об уровнях BNP, характеризующих наличие или отсутствие СН и степень ее развития у новорождённых. Предпочтительным является измерение концентрации N-терминального пептида BNP (NT-proBNP) [212] по причине его стабильности в плазме, более длительного периода полураспада. Большая молекулярная масса обеспечивает определение NT-proBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолической дисфункции. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции [54]. Внутриутробно предсердный натрийуретический пептид (ANP) в большей степени синтезируется кардиомиоцитами желудочков, а в постнатальном периоде его секреция снижается. BNP синтезируется миокардом как предсердий, так и желудочков, однако вклад желудочков в увеличение плазменной концентрации BNP более значим в связи с большей массой миокарда желудочков. По закону Лапласа, миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу левого желудочка и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания патофизиологических причин повышения BNP, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличенное конечно-диастолическое давление [82]. При бессимптомной сердечной недостаточности, когда конечно-диастолическое давление в левом

желудочке еще не увеличено, повышенная работа миокарда обусловлена дилатацией полостей сердца. По данным И. Н. Масленниковой и др., после рождения у здоровых новорождённых концентрация NT-proBNP имеет максимальное значение (медиана 4 971 пг/мл, 10 % – 260 пг/мл, 90 % – 13 224 пг/мл), снижаясь в течение первой недели жизни практически в 2 раза (медиана 2 087 пг/мл, 10 % – 331 пг/мл, 90 % – 4 478 пг/мл) [137]. По данным А. Nir, представившей результаты 4 исследований уровней NT-proBNP у 690 детей без кардиологической патологии в возрасте от рождения до 18 лет, максимальный NT-proBNP наблюдали сразу после рождения с дальнейшим значительным снижением этого уровня в течение первого дня жизни [324]. Значения концентрации NT-proBNP у новорождённых с врождёнными пороками сердца (ВПС) значительно выше (med = 24 093 пг/мл, 10 % – 4 235 пг/мл, 90 % – 41 115 пг/мл), динамика маркера может использоваться в оценке эффективности проводимой терапии [256]. Это нашло подтверждение в других работах [156, 178].

Большое число исследований для доказательства высокой диагностической значимости уровня BNP проведено в группе взрослых пациентов [73, 142, 253]. Известно, что синтез BNP может увеличиваться под влиянием ангиотензина II, эндотелина-1, глюкокортикостероидов и при различных клинических состояниях, например тахикардии. ANP и BNP обеспечивают кардио-, васкуло- и ренопротекцию по нескольким физиологическим механизмам. Во-первых, за счет снижения системного давления крови и венозного возврата к сердцу, балансирования электролитного гомеостаза в следующей последовательности: увеличение клубочковой фильтрации; угнетение реабсорбции натрия и усиление натрийуреза и диуреза; торможение ответных реакций вазопрессина/антидиуретического гормона; расслабление гладкомышечных клеток сосудов. Во-вторых, вследствие уменьшения влияния симпатической нервной системы на сердце и сосуды за счет торможения функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем инактивации ренина и альдостерона, ангиотензина II. В-третьих, за счет препятствия процессам ремоделирования сердца и сосудов путем угнетения воспалительных, гипертрофических и

пролиферативных процессов в эндотелии, гладкомышечных клетках, миокарде; снижения активности цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, катехоламинов.

1.5 Взаимосвязь автономной нервной системы и изменений энергетического обмена при развитии критических состояний. Метаболизм критических состояний у детей

Развитие критических состояний у новорождённых сопровождается активацией системного воспалительного ответа, что влечет за собой каскад патобиологических реакций, клинически проявляющихся синдромом полиорганной недостаточности. Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) характеризуется срывом компенсаторных механизмов на тканевом и клеточном уровнях, активацией оксидативного стресса, нарушением микроциркуляции, дисбалансом и нарушениями в системе эритрона и системе гемостаза, увеличением интенсивности системного воспалительного ответа, развитием митохондриальной дисфункции, активацией процессов нейронального апоптоза [319, 351]. Согласно концепции, сочетающей генетическую детерминацию и клиническую картину стойкого воспалительного ответа, иммунодепрессивного и белково-катаболического синдромов [127], критическое состояние обусловлено постоянным подпороговым провоспалительным состоянием, которое развивается в ответ на попытки компенсировать СПОН на фоне повреждения тканей и органов [221, 333, 335].

Воздействие нервной системы на метаболизм связывают главным образом с деятельностью симпатического отдела нервной системы, с его адаптационно-трофической функцией [138]. Полагают, что вещества, регулирующие трофику тканей (продукты метаболизма нуклеиновых кислот), синтезируются в теле нервной клетки и поступают в аксоплазму, движение которой непрерывно в проксимально-дистальном направлении. Сигнальные пути гипоталамуса осуществляют контроль секреции эндокринных желез

преимущественно по симпатическим ветвям, через интегративные (полипептидные) сигналы; гипоталамическая дуга, медиобазальные отделы гипоталамуса, паравентрикулярная область среднего мозга относятся к «нутриент-чувствительным» зонам, с высоким кровотоком и относительно слабым гематоэнцефалическим барьером [11, 197]. Активаторами парасимпатического звена АНС в этом анатомическом сегменте являются нейропептид Y (NPY) и пептид AgRP (agouti-related peptide). Оба пептида понижают метаболизм и расход энергии, вызывают гиперфагию и прибавку массы тела (орексигенные пептиды). Антагонистами являются активаторы симпатического звена АНС: нейроны паравентрикулярной и латеральных областей гипоталамуса, которые экспрессируют проопиомеланокортин (POMC) и α -меланоцитстимулирующий гормон – анорексигенные пептиды (активируют катаболические реакции, уменьшают потребление нутриентов, повышают расход энергии). Активация POMC-нейронов происходит в ответ на повышение уровня глюкозы, при гипогликемии триггируются NPY/AgRP-нейроны. Лептин и инсулин, потенцируя POMC-нейроны и ингибируя NPY/AgRP-нейроны, сопряжены с ростом активности симпатической нервной системы. Схожий эффект на симпатическое звено нервной системы отмечен у циркулирующих длинноцепочечных жирных кислот, подавляющих потребление нутриентов и понижающих активность гипоталамических AgRP и NPY [63]. Потребление и расход энергии сопряжены с процессом термогенеза. Симпатическая нервная система иннервирует белую и бурую жировую ткани [239]. Центральная регуляция термогенеза зависит от локусов симпатической нервной ветви, которые взаимодействуют с β 3-адренорецепторами, расположенными на жировых клетках в бурой ткани. Активация адренергических рецепторов триггирует цАМФ, который, в свою очередь, активирует митохондриальный протеин-1 и усиливает продукцию тепла. Преоптическая зона гипоталамуса и структуры бледного шара среднего мозга содержат нейроны симпатической нервной системы, которые напрямую иннервируют бурую жировую ткань. Симпатическая денервация

вызывает снижение липолиза, активация термогенеза происходит на фоне усиления симпатической активности [220, 322].

Была обнаружена значимая связь между показателями активности автономной нервной системы и уровнем глюкозы крови у пациентов с симптомами нарушения углеводного обмена. Соотношение частот LF / HF имело положительную корреляционную связь с уровнем глюкозы. Автономная нервная система регулирует нутритивный и энергетический баланс через ряд гормонов. Селективное применение T_3 непосредственно в ядра гипоталамуса (паравентрикулярные ядра, вентромедиальные ядра, дугообразное ядро гипоталамуса, область переднего гипоталамуса) стимулирует продукцию глюкозы, повышает расход энергии и чувствительность к инсулину, оказывает тонический эффект на сердечно-сосудистую систему, запускает поведенческие реакции. Из зоны паравентрикулярных ядер выделены глюкагоноподобный пептид-1, холецистокинин, наряду с глюкозой мощный активатор секреции инсулина. Секреция инсулина и глюкагона поджелудочной железой находится под контролем как парасимпатической нервной системы, так и симпатических нервов [111].

Противодействие развитию критических состояний требует от пациентов значимых метаболических затрат, особенно в неонатальном периоде [10, 223]. Нутритивная недостаточность, как основное препятствие реализации метаболических эффектов нутриентов, является универсальной составляющей синдрома полиорганной недостаточности и требует комплексного клиничко-лабораторного мониторинга [8, 58]. Разработанные клинические протоколы по парентеральному и энтеральному питанию у новорождённых унифицированы, но не учитывают особенностей метаболизма у новорождённых в критических состояниях. По данным исследований [263, 361] более 70 % новорождённых, оперированных в неонатальном периоде, в катамнезе имели дефицит массы тела ниже 50-го центиля и требовали коррекции питания. Врожденный порок развития ЖКТ в 40 % случаев сочетается с задержкой внутриутробного развития [10, 58, 284]. Для новорождённых с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) на фоне догоняющего роста характерны

активность постнатальной репликации мышечной ткани; стимуляция образования избыточного количества жировой ткани, более центральный характер ее распределения, более низкая мышечная масса тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что способствует развитию инсулинорезистентности и метаболических нарушений [132]. Интегральным показателем адекватно протекающей постнатальной адаптации является уровень потери первоначальной массы тела, не превышающий к 3–5-м суткам жизни 6–10 % и восстанавливающийся к 6–10-м суткам. Потеря массы тела более 10 % и более длительные сроки ее восстановления свидетельствуют о преобладании катаболических процессов в организме новорождённого, которые отражаются изменением уровней белка и его метаболитов [200]. В течение последних лет широкое распространение в мире получили методы скрининга нутритивного риска с помощью специализированных шкал NRS-2002 (Nutritional Risk Scoring-2002) или NUTRIC (NUTrition Risk in Critically ill) у детей [179]. Сформулирована концепция DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), согласно которой уровень здоровья и риск некоторых заболеваний у взрослых закладываются во внутриутробном периоде и в первые месяцы постнатальной жизни [28]. И. А. Беляевой и соавт. выявлено «критическое окно» метаболического программирования у новорождённых с ЗВУР, соответствующее 3 месяцам скорректированного возраста с максимальным содержанием жировой массы в составе тела – 25 % и высоким уровнем адипогенных гормонов, прежде всего инсулина [250]. Известно, что дети с врождёнными пороками развития чаще характеризуются недостаточным питанием и отстают в росте по сравнению со здоровыми детьми [29]. Недостаточное питание ассоциировано с неблагоприятными клиническими исходами как у детей, так и у взрослых: удлинением сроков заживления послеоперационных ран, миокардиальной дисфункцией, повреждением эндотелия сосудов, снижением функции мышц и повышенным риском инфекций в послеоперационном периоде (в особенности пневмоний) [276, 354]. Известно, что у детей с ВПС увеличиваются основные метаболические потребности, связанные с гипертрофией миокарда, активностью симпатической нервной системы,

респираторными усилиями, присоединением инфекции [281, 325]. В послеоперационном периоде анаболизм восстанавливается в течение 72 часов, а расход энергии в покое – к 5-м суткам [325, 350]. Расход энергии у недоношенных детей, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) по поводу респираторной патологии, составляет 45–60 ккал/кг в сутки. При этом не выявлено связи тяжести респираторной патологии и расхода энергии. У детей, не получающих респираторной поддержки, но имеющих изменения респираторной функции, расходуемая в покое энергия зависит от частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, массы тела и постнатального возраста [135]. Механизм потери мышечной массы у пациентов в критических состояниях остается неясным, хотя очевидно, что скелетные мышцы пациента в критическом состоянии являются мишенью для гиперактивного иммунитета, связанного со СПОН [303]. В исследовании N. M. Mehlta и соавт. указывают на значимость купирования белковой недостаточности, ассоциируемой с 60-дневной выживаемостью в послеоперационном периоде [237]. Rosenthal M. D. и соавт. уточнены [264] благоприятные сроки достижения 60 % целевых показателей доставки энергии и белка у детей в критических состояниях, связанные с низкой 60-дневной смертностью, в течение первых 7 дней после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным В. Е. Toole и соавт., к концу недели достигается лишь 68 % потребностей в энергии и 40 % в белке [331]. Обычно рекомендуется обеспечивать в периоперационном периоде 2–3 г/кг белка в сутки детям в возрасте 0–2 года и 3,5–4,0 г/кг недоношенным [311]. Некоторые вопросы нутритивной поддержки у новорождённых остаются открытыми. Во-первых, новорождённые, в отличие от детей старшего возраста, имеют низкий запас питательных веществ и крайне быстро истощаются. Во-вторых, ферментативная система и микробиом пищеварительного тракта у новорождённых существенно отличаются от таковых у детей старшего возраста и взрослых, что не позволяет экстраполировать на них данные об эффективности из других возрастных групп [194]. В-третьих, не ясно, имеет ли место истинный дефицит микронутриентов или наблюдается их перераспределение,

обусловленное критическим состоянием [310]. Реализация критического состояния препятствует полноценному удовлетворению нутритивных потребностей по причине необходимости ограничения объёма жидкости при гемодинамической нестабильности, объёма для введения препаратов, срыва энтерального питания на фоне гипоперфузии мезентериальных сосудов, некротического энтероколита (НЭК), мальабсорбции, врождённых аномалий кишки [149, 291]. Рекомендации по нутритивной поддержке у новорождённых детей основаны только на консенсусе и мнениях экспертов, поэтому нуждаются в исследованиях, оценивающих эффективность ее разных комбинаций с точки зрения доказательной медицины.

У детей старшего возраста актуальным остается биоимпедансный анализ тканевого состава тела. Выявлено, что в раннем послеоперационном периоде у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток развивается дисбаланс компонентного состава тела с относительным преобладанием жирового компонента, снижение массы тела происходит в основном за счет редукции соматического пула белка [133]. Показано значительное снижение в течение всего периода наблюдения активной клеточной массы, количество которой, определяет энергопотребность организма и играет ключевую роль в уменьшении энергии основного обмена после трансплантации [88]. Известно, что количество метаболически активной клеточной массы в организме положительно коррелирует с величиной фазового угла (ФУ – арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений тканей тела человека, измеренных на частоте 50 кГц, характеризует состояние клеточных мембран), поэтому низкие значения ФУ рассматриваются как индикатор нарушения состояния питания [338].

Хирургическое вмешательство у детей сопряжено с развитием стресс-реакции, степень выраженности которой зависит от адекватности анестезии и уровня защиты от хирургической агрессии. Травматическая деструкция ткани вызывает острую местную воспалительную реакцию, активирующую локальный каскад воспалительных медиаторов. Нейроэндокринная реакция характеризуется активацией симпатической и

гипоталамо-гипофизарной систем. Время адренергической реакции длится секунды, кортикотропная реакция задерживается на несколько часов. Две основные фазы, включая хирургическое лечение: гиподинамия (отлив) длится 12–24 часов, на этой фазе катехоламин-индуцированный гликогенолиз и глюконеогенез приводят к стресс-индуцированной гипергликемии; последующая фаза – гипердинамическая (прилив) ярко проявляется с 3-х до 10-х суток постагрессивного воздействия, клинически представляет отек тканей, острофазовую белковую реакцию, повышение сердечного выброса, высокую скорость синтеза и окисления глюкозы, липолиз с образованием свободных жирных кислот. У детей, прооперированных по поводу аноректальных аномалий, изучена степень выраженности хирургического стресса в зависимости от методики анестезии (сочетанной и комбинированной). На основании значимых отличий концентраций кортизола, лактата, их корреляционной зависимости от неинвазивных показателей гемодинамики был определен стресс-лимитирующий эффект у сочетанной анестезии с адекватным уровнем защиты на протяжении всего периоперационного периода [155].

У новорождённых ноцицептивные рефлексы способны возникать при слабом раздражении, и распространение ответа проходит значимо быстрее, чем у детей старшего возраста. Ответная реакция на боль имеет диффузный характер, быстро истощаются компенсаторные возможности. Повторные стимуляции с небольшой интенсивностью способны вызвать значительное увеличение амплитуды рефлекса за счет снижения порога возбудимости, что отражает сенсбилизацию центральной нервной системы [282]. Дети реагируют на тканевые повреждения изменениями поведения и возбуждением автономных и гормонально-метаболических реакций стрессового типа. В крови увеличиваются концентрации катехоламинов, глюкагона, кортикостероидов [354]. В работе В. А. Михельсона и соавт. [46] проведена оценка автономной нервной системы у новорождённых детей на основе анализа вариабельности сердечного ритма. Отмечено, что у новорождённых в предоперационном периоде повышена активность симпатической нервной системы по сравнению с новорождёнными с

физиологическим течением раннего периода адаптации. Этап индукции и интубация трахеи сопровождаются преобладанием диапазона очень медленных колебаний, резким нарастанием индекса напряжения почти в 2 раза и снижением мощности спектра. На этапе поддержания анестезии преобладали колебания диапазонов HF, к концу оперативного вмешательства рост VLF при сниженной мощности LF и максимальными значениями ИН, что говорит об усилении активности подкорковых центров гипоталамогипофизарного уровня и коры головного мозга. Подобный характер изменений, по данным Берсенева Е. Ю. с соавт. [92], является показателем достаточного уровня анестезии. По динамике низкочастотных составляющих спектра можно судить о глубине анестезии, а резкое угнетение мощности LF, по сравнению с соседними диапазонами, на 1,0–1,5 минуты опережает развитие артериальной гипотензии. Однако уровень индекса напряжения регуляторных систем на этих этапах характеризуется максимальными значениями с наименьшими показателями общей мощности спектра, несмотря на проводимую анестезию [46].

РЕЗЮМЕ

Анализ литературы выявил, что на сегодняшний день уделяется недостаточное внимание проблемам, связанным с обеспечением комплексного мониторинга гемодинамической поддержки у детей в критических состояниях. Несвоевременно распознанные гемодинамические нарушения являются причиной системных нарушений с развитием шока и прогрессированием полиорганной недостаточности, увеличивая время пребывания в ОРИТ и риски неблагоприятных исходов (осложнений, летального исхода). Развитие синдрома полиорганной недостаточности является неспецифическим клиническим проявлением любого критического состояния, выраженность и прогрессирование которого в основном и определяет исход. У детей раннего возраста клиническая картина нарушений гемодинамики неспецифична, её диагностика отсрочена во времени и резко ограничена методами функционального обследования, что задерживает своевременное начало интенсивной терапии.

Анализ вариабельности сердечного ритма способен отражать степень напряжения регуляторных систем и их сдвигов в сторону гиперергии или анергии. Оба состояния высоко вероятны, но закономерности их возникновения не разработаны у детей разных возрастных групп.

Продолжающийся поиск возможностей реализации комплексного подхода в объективизации и комбинации показателей органной дисфункции и индексов вариабельности сердечного ритма, позволяющих выявлять ранние критические точки ответных реакций организма и целенаправленно выстраивать программу гемодинамической поддержки, свидетельствует об актуальности проблемы.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Обсервационное проспективное когортное исследование проведено на базах детского отделения реанимации и интенсивной терапии и отделения патологии новорождённых ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (ГНОКБ) с 2020 по 2023 год. Проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», протокол № 1 от 09.03.2021. Исследование выполнено в две фазы: 1-я фаза (2020–2021 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у детей (формирующий групповой фактор – возрастной), 2-я фаза (2022–2023 гг.) – изучение вариабельности сердечного ритма у новорождённых в комплексе кардиоренальных маркеров (формирующий групповой фактор – нозологический) (Рисунок 1).

В первой фазе исследования критерии включения: пациенты в возрасте от 1 дня до 15 лет, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии в условиях ОРИТ или переведенные на этап профильного отделения. Критерии невключения: пациенты в терминальном состоянии, наличие ВПС, требующего хирургического лечения, состояние после перенесённой тяжелой асфиксии, потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ); критерий исключения: лечение в ОРИТ менее 3 дней. Клинический материал до применения критерия исключения составил 660 детей, в разработку вошли 558 человек. По возрастному критерию все пациенты распределены по 4 группам: I группа – период новорождённости – 316 человек (56 %), II группа от 1 до 11 месяцев – 65 (12 %), III группа от 1 до 4 лет – 59 (11 %); IV группа от 5 до 15 лет – 118 человек (21 %). В ОРИТ было обследовано 453 пациента, в отделении патологии новорождённых – 105 детей. По нозологическому принципу распределение пациентов: соматический профиль заболевания у 336 больных, хирургическое лечение проведено 222 пациентам. Показатели фиксировались в протоколах исследования на двух этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 2 – третьи сутки.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Во второй фазе исследования новорождённые в зависимости от наличия или отсутствия хирургической патологии, требующей хирургического лечения по срочным и экстренным показаниям, были распределены в две группы: соматическую – 104 человека (группа 1), хирургическую – 119 человек (группа 2). Критерии включения: пациенты в возрасте от 1 до 28 суток соматического или хирургического профиля, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии в условиях ОРИТ в течение 7 дней и более. Критерии невключения: терминальное состояние пациента на момент исследования, наличие ВПС, требующих хирургического лечения, состояние после перенесённой тяжелой асфиксии; критерий исключения: лечение в ОРИТ менее недели. Клинический материал до применения критерия исключения составил 247 новорождённых. После применения критерия исключения в разработку вошли 223 человека. Периодичность исследования при изучении АНС у новорождённых соответствовала четырем временным этапам. Исследуемые показатели регистрировали для группы 1 на 3 этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 3 – третьи сутки, 4 – шестые-седьмые сутки нахождения в ОРИТ; в группе 2 на 4 этапах: 1 – при поступлении (1-е сутки), 2 – первые сутки после оперативного лечения, 3 – третьи сутки послеоперационного периода, 4 – шестые-седьмые сутки послеоперационного периода. Поскольку этап 2 выделен только для пациентов группы 2, межгрупповой сравнительный анализ на этапе 2 не проведен, влияние хирургического лечения на динамику показателей оценено методом межэтапного внутригруппового анализа.

Алгоритм интенсивной терапии и объём исследований больных, поступающих в ОРИТ: респираторная терапия для достижения целевых параметров вентиляции/оксигенации. ИВЛ по алгоритму SIMV/PSV с приоритетными параметрами: PIP 16–22 мм рт. ст., PEEP 4–6 мм рт. ст. для целевых PCO₂ 42–60 мм рт. ст., SpO₂ – 92–95 %. При проведении аппаратной респираторной поддержки уровень анальгоседации поддерживался 3–4 балла по шкале Wisconsin [344] следующими препаратами: седация инфузией мидазолама 0,05–0,10 мкг/кг в мин; опиоидными анальгетиками – инфузия фентанила 1–3 мкг/кг в час,

тримеперидином 0,5 мг/кг болюсное введение; продленная эпидуральная анальгезия в раннем послеоперационном периоде поддерживалась ропивакаином 0,2 % из расчета 0,2 мг/кг в час. Перевод на спонтанное дыхание выполнен по мере снижения агрессивности респираторной поддержки, стабилизации показателей кислородного статуса и отсутствия гемодинамических нарушений. При сохраненном дыхании и кислородной зависимости пациентам проводили подачу кислородно-воздушной смеси для поддержания целевых SpO_2 . Гемодинамическая поддержка представлена объемами плановой суточной гидратации по физиологической потребности у новорожденных с перерасчетом на сутки жизни (для доношенных – от стартовой дозы 40 мл/кг до достижения 130 мл/кг, менее 37 недель гестации – от 60 до 140 мл/кг), для остальных детей объем гидратации соответствовал возрастной физиологической потребности с ограничением до 50–20 % (Огр.ФП) в зависимости от тяжести сердечно-легочной недостаточности (СЛН). Использовали изотонические полиионные растворы с ионами резервной щёлочности, препараты парентерального питания, препараты крови, медикаментозные препараты. Алгоритм и состав парентерального питания (ПЭП) соответствовали современным протоколам [75]. Новорожденные хирургического профиля оперированы в экстренном и срочном порядках, пациенты остальных возрастных групп – в плановом и экстренном порядках. Предоперационная подготовка включала инфузионную терапию, направленную на стабилизацию гемодинамических показателей, по тяжести состояния дети были переведены на ИВЛ. Причины дегидратации в хирургической группе обусловлены имеющимися потерями через верхние отделы ЖКТ при острой хирургической патологии, парезом кишечника на фоне врожденной патологии ЖКТ. Инфузионная коррекция патологических потерь продолжалась в послеоперационном периоде. Применение инфузии дофамина в темпе более 5 мкг/кг в мин или адреналина/норадреналина в любых дозировках мы обозначали как вазопрессорную поддержку. Показанием к регидратационной терапии у детей с соматической патологией были клинико-лабораторные признаки эксикоза I–II степени. Показанием к трансфузии альбумина 10 % были: гипоальбуминемия менее 25 г/л, отечный

синдром в сочетании с концентрацией альбумина 25–28 г/л. Суточная доза альбумина составила 1 г/кг, использованы два режима трансфузии: 1-й режим (сокращенный) до 12 часов, 2-й режим (продолженный) до 24 часов. Выбор режима трансфузии альбумина определялся выраженностью гипоальбуминемии, переносимостью инфузионной терапии, тяжестью сердечно-легочной недостаточности. Оценку полиорганной недостаточности выполняли по шкале SOFA, адаптированной к неонатальному периоду (aSOFA) [221].

Анестезиологическое обеспечение операций проводилось по единому протоколу сочетанной анестезии (сбалансированной многокомпонентной общей анестезии + ИВЛ + продленная эпидуральная анальгезия (ПЭА)). Быстрая последовательная индукция анестезии осуществлялась севофлураном, введением миорелаксанта (рокурония бромида 0,6 мг/кг) и опиоидных анальгетиков (фентанила 2–5 мкг/кг) с последующей интубацией трахеи. Катетеризация эпидурального пространства с последующей инфузией ропивакаина 0,2 % (0,2–0,4 мг/кг в час). Поддержание анестезии осуществлялось севофлураном (1,8–1,5 МАС), внутривенно проводилась инфузия фентанила (3–5 мкг/кг в час), миоплегия поддерживалась дробным введением миорелаксанта. Искусственная вентиляция легких в режиме нормовентиляции под контролем капнометрии и артериальных (венозных) газов крови. Объем интраоперационной инфузии с учетом патологических потерь составлял 10 мл/кг в час солевого раствора. Уровень АД поддерживали фармакологической вазоконстрикцией (дофамин 5–10 мкг/кг в минуту, адреналин 0,05–0,5 мкг/кг в минуту). После завершения операции в зависимости от общего состояния и особенностей порока развития пациентов переводили на самостоятельное дыхание или на искусственной вентиляции легких транспортировали в отделение реанимации и интенсивной терапии.

2.2 Общая характеристика исследуемых групп

2.2.1 Фаза 1. Общая характеристика детей 4 возрастных групп

В первой фазе исследования в разработку включены 558 пациентов. По возрастному критерию были сформированы 4 группы: I группа – 316 новорождённых; II группы – 65 младенцев; III группа – дети от 1 до 4 лет – 59 человек; IV группа – 118 человек. В группах I и II выделены две подгруппы: в «ОРИТ» вошли пациенты, требующие интенсивной терапии, направленной на стабилизацию и поддержание сердечного выброса и внешнего дыхания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии; в «ПРОФ» – новорождённые и младенцы после перенесенной органной недостаточности на этапе реабилитации в отделении патологии новорождённых ГНОКБ, не требующие интенсивной терапии (Таблица 1).

Таблица 1 – Возрастная и антропометрическая характеристики 4 групп

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
Возраст	от 1 до 28 дней		от 1 до 11 месяцев		от 1 до 4 лет	от 5 до 15 лет
Отделение	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ОРИТ
Количество участников, n	231	85	45	20	59	118
Возраст	6 (3; 10)	10 (5; 14)	2 (2; 3)	3 (2; 6)	2 (1; 3)	10 (6; 12)
U-Критерий, p	p = 0,000		p = 0,041		—	—
Масса тела, кг	2,8 (2,4; 3,3)	2,8 (2,4; 3,1)	3,7 (2,9; 5,4)	4,9 (3,7; 8,4)	13 (11; 16)	32 (22; 48)
U-Критерий, p	p = 0,025		p = 0,038		—	—

В каждой группе выделены подгруппы по классам нозологии: соматический и хирургический профиль патологии. Нозологическая характеристика групп представлена в таблицах 2, 3, 4 и 5.

Таблица 2 – Нозологическая характеристика группы I

Патология	Количество больных (%)
Соматическая патология	
Ранний неонатальный сепсис (РНС) с реализацией внутриутробной пневмонии, энтероколита IIa-b стадии по Walsh and Kliegman	101 (32 %)
Респираторный дистресс-синдром (РДС)	27 (9 %)
Церебральная ишемия	25 (8 %)
Неонатальная желтуха	20 (6 %)
Геморрагическая болезнь новорождённого	5 (2 %)
Хирургическая патология	
Врожденная высокая кишечная непроходимость (атрезия пищевода, атрезия 12-перстной кишки, мембрана 12-перстной кишки, кольцевидная поджелудочная железа)	36 (11 %)
Врожденная низкая кишечная непроходимость (атрезия тощего и подвздошного кишечника, аномалии ротации и фиксации кишечника и брыжейки, аноректальная мальформация)	46 (14 %)
Другие ВПР: (гастрошизис, омфалоцеле, диафрагмальная грыжа, болезнь Гиршпрунга, киста брюшинного пространства, киста общего желчного протока, новообразование средостения, спинномозговая грыжа)	37 (12 %)
Прочие (ущемленная пахово-мошоночная грыжа, энтероколит III стадии по Walsh and Kliegman, родовая травма)	19 (6 %)

Таблица 3 – Нозологическая характеристика группы II

Патология	Количество больных (%)
Соматическая патология	
Респираторные нарушения (пневмония, бронхолегочная дисплазия, бронхолит)	15 (23 %)
Гипоксически-ишемически-геморрагическое поражение ЦНС	6 (9,2 %)
Врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло)	5 (7,8 %)
Хирургическая патология	
ВПР ЖКТ и передней брюшной стенки	16 (25 %)
ВПР атрезия желчевыводящих путей	6 (9 %)

Продолжение таблицы 3

Патология	Количество больных (%)
Хирургическая патология	
Странгуляционная кишечная непроходимость	4 (6 %)
Новообразование брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза	10 (15 %)
Сочетанная травма	3 (5 %)

Таблица 4 – Нозологическая характеристика группы III

Патология	Количество больных (%)
Соматическая патология	
Респираторные нарушения (пневмония, бронхолит, плеврит)	16 (27 %)
Ожоги и стенозы пищевода	6 (10 %)
Отравление, функциональная диарея, нефриты	9 (15 %)
Хирургическая патология	
Осложненные формы аппендицита	2 (3,5 %)
Обтурационная кишечная непроходимость	3 (5 %)
Новообразование брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза, средостения	13 (22 %)
Странгуляционная кишечная непроходимость	2 (3,5 %)
Ортопедическая патология	5 (9 %)
Прочие	3 (5 %)

Таблица 5 – Нозологическая характеристика группы IV

Патология	Количество больных (%)
Соматическая патология	
Сахарный диабет, 1 тип	13 (11 %)
Ожоги пищевода	4 (3,4 %)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5 (4,3 %)
Пневмония, бронхиальная астма, обструктивный бронхит	9 (7,6 %)
Панкреатит	4 (3,4 %)
Прочие (отравление, гломерулонефрит, электролитные нарушения, НЯК, тяжелая анемия)	31 (26,2 %)

Продолжение таблицы 5

Патология	Количество больных (%)
Хирургическая патология	
Осложненные формы аппендицита	6 (5 %)
Обтурационная кишечная непроходимость	2 (1,7 %)
Новообразование брюшной полости и забрюшинного пространства, органов малого таза	5 (4,3 %)
Странгуляционная кишечная непроходимость	2 (1,7 %)
Ортопедическая патология	15 (12,7 %)
Тупая травма живота	8 (6,8 %)
Сочетанная травма	9 (7,6 %)
Прочие	5 (4,3 %)

Оценка потребности в интенсивной терапии у пациентов профильного отделения проведена анамнестически. Наибольшая продолжительность респираторной, вазопрессорной, нутритивной поддержек отмечена у пациентов II группы профильного отделения (Таблица 6). В 70 % случаев это глубоконедоношенные дети, длительно находившиеся в неонатальном ОРИТ, на момент исследования, достигшие постконцептуального возраста доношенного ребенка. Из всех пациентов ОРИТ, 222 пациента (39,8 %) наблюдались в раннем послеоперационном периоде. Общая летальность 17 человек (3 %), из 6 детей в послеоперационном периоде (1,1 %): в группе I – 2 новорождённых; в группе II – 3 младенца, в группе III – нет хирургической летальности, в группе IV – 1 ребенок.

Таблица 6 – Длительность интенсивной терапии в 4 группах

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
	от 1 до 28 дней		от 1 до 11 месяцев		от 1 до 4 лет	от 5 до 15 лет
Отделение	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ОРИТ
1	2	3	4	5	6	7
n	231	85	45	20	59	118
ИВЛ, часы	68 (35; 93)	22 (12; 40)	97 (76; 174)	108 (39; 131)	24 (17; 45)	77 (56; 92)
ВАП, часы	18 (12; 29)	14 (11; 24)	35 (16; 44)	70 (30; 76)	14 (8; 45)	20 (14; 38)

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
ПЭП, часы	99 (76; 145)	105 (70; 151)	121 (98; 199)	188 (111; 233)	79 (62; 88)	89 (72; 99)
Хирургическое лечение	113 (36 %)	25 (8 %)	29 (45 %)	10 (15 %)	28 (48 %)	52 (44 %)
Умерло	4 (1,3 %)	—	5 (7,7 %)	—	2 (3,4 %)	6 (5 %)
Примечание: ВАП – вазопрессорная поддержка, ПЭП – парентеральное питание.						

В группе II (ПРОФ) 18 из 20 детей находились в ОРИТ, поддержание респираторной функции требовалось 11 пациентам, гемодинамическая стабилизация и ПЭП проведена у 7 пациентов (Таблица 7). В раннем неонатальном периоде 5 пациентов были прооперированы. Из 45 пациентов ОРИТ 24 случая повторных госпитализаций: 16 – с ухудшением по соматическому статусу, 6 пациентам проведены реконструктивные хирургические операции, 2 – имели осложнения, требующие экстренного хирургического вмешательства. В группе I 85 новорождённым проведено исследование на этапе профильного отделения, из них 43 пациента были переведены из ОРИТ после стабилизации показателей внешнего дыхания, 8 пациентам требовалось проведение ВАП, 16 новорождённых восполняли нутритивные потребности парентерально, 6 пациентов имели хирургический профиль. Остальные 42 новорождённых без нарушения витальных функций транспортированы из родильных домов для лечения в условиях неонатального отделения.

Таблица 7 – Частота применения направлений интенсивной терапии в 4 группах

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	Группа IV
	от 1 до 28 дней		от 1 до 11 месяцев		от 1 до 4 лет	от 5 до 15 лет
отделение	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ПРОФ	ОРИТ	ОРИТ
n	231	85	45	20	59	118
ИВЛ, n (%)	143 (62 %)	43 (51 %)	27 (60 %)	11 (55 %)	18 (31 %)	17 (14 %)
ВАП, n (%)	77 (33 %)	8 (9 %)	8 (18 %)	7 (35 %)	3 (5 %)	11 (9 %)
ПЭП, n (%)	200 (87 %)	16 (19 %)	28 (62 %)	7 (35 %)	3 (5 %)	15 (13 %)
ПЭА, n (%)	76 (33 %)	2 (3 %)	20 (44 %)	3 (15 %)	17 (29 %)	21 (18 %)

Потребность в респираторной протекции (до 60 %) отмечена в группах I и II, меньше – в группе IV, стабилизации гемодинамики достигалась инфузией вазопрессорных препаратов в 35 % в группе I (ОРИТ) и группе II (ПРОФ). Высокая зависимость от парентерального питания выявлена у детей I и II групп (ОРИТ) – в 36 % и 45 % (соответственно).

2.2.2 Фаза 2. Сравнительная характеристика новорождённых

Проведена сравнительная оценка двух групп по антропометрическим показателям, степени тяжести полиорганной недостаточности, объёму интенсивной терапии на этапах (Таблица 8).

Таблица 8 – Антропометрическая характеристика в группах

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Масса тела, г	1	2 890 (2 450; 3 220)	3 010 (2 625; 3 300)	0,104
	2	—	3 100 (2 775; 3 345)	—
	3	2 800 (2 340; 3 258)	3 050 (2 750; 3 380)	0,005
	4	2 850 (2 410; 3 260)	3 110 (2 765; 3 406)	0,007
Возраст, дни	1	2 (1; 2)	2 (1; 5)	0,500
S тела, м ²	1	0,2 (0,18; 0,21)	0,21 (0,19; 0,22)	0,101
Срок гестации, недели	1	37 (35; 39)	38 (37; 39)	0,107
Оценка по шкале Апгар, баллы	1	6/7 (6/7; 7/7)	7/8 (7/7; 8/9)	0,027
Недоношенность, n (%)	1	79 (76 %)	44 (37 %)	0,003
ЗВУР, n (%)	1	26 (25 %)	41 (34 %)	0,007

Группы сопоставимы по антропометрическим характеристикам. Пациенты в группе 1 более незрелые, с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении на 1-й и 5-й минутах, пациенты группы 2 имели гипотрофический вариант ЗВУР. Тяжесть СПОН по шкале aSOFA сопоставима на этапах исследования (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах на этапах

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	р
Шкала aSOFA, (баллы)	1	4 (3; 8)	3 (2; 4)	0,000
	2	—	4 (3; 7)	—
	3	3 (2; 5)	4 (3; 6)	0,072
	4	2 (2; 3)	2 (1; 3)	0,332

В таблице 10 представлено количество пациентов, которым проводилась интенсивная терапия на этапах исследования.

Таблица 10 – Направления интенсивной терапии на этапах в группах

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	р
ИВЛ, n	1	93	54	0,000
	2	—	79	—
	3	44	56	0,500
	4	11	5	0,088
Ограничение физиологической потребности в жидкости на (10–20 %), n	1	59	36	0,012
	2	—	55	—
	3	61	53	0,233
	4	56	52	0,374
Ограничение физиологической потребности в жидкости на (30–40 %), n	1	27	12	0,010
	2	—	13	—
	3	13	14	0,882
	4	4	3	0,584
Инотропная и вазопрессорная поддержка, n	1	26	13	0,033
	2	—	28	—
	3	11	8	0,385
	4	0	2	0,118
Комбинации групп препаратов, n	1	5	11	0,233
	2	—	9	—
	3	1	2	0,617
Максимальные дозы дофамина, мкг/кг в мин.	—	10 (5; 12)	5 (5; 8)	—

Продолжение таблицы 10

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Максимальные дозы вазопрессорных препаратов, мкг/кг в мин.	—	0,1 (0,1; 0,5)	0,2 (0,1; 0,5)	—
ПЭП, n	1	86	65	0,051
	2	—	93	—
	3	90	116	0,541
	4	74	106	0,267
Стимуляция диуреза, n	1	44	2	0,000
	2	—	17	—
	3	9	45	0,000
	4	2	7	0,150
Перегрузка жидкостью, n	1	5	7	0,737
	3	17	21	0,829
	4	4	9	0,269
Кумулятивный баланс, мл/кг за n суток	1	10 (-3; 44)	4 (-5; 20)	0,005
	3	47 (19; 84)	8 (-18; 63)	0,313
	4	158 (95; 223)	114 (45; 185)	0,246
Кумулятивный баланс с интраоперационной инфузией, мл/кг за n суток	1	10 (-3; 44)	32 (22; 49)	0,007
	3	47 (19; 84)	38 (6; 89)	0,175
	4	158 (95; 223)	163 (67; 236)	0,553
Кумулятивный баланс с интраоперационной инфузией, мл/кг/сутки	1	5 (-11; 16)	10 (1; 30)	0,001
	3	6 (-6; 20)	11 (-3; 25)	0,118
	4	16 (7; 28)	15 (10; 27)	0,486
Трансфузия альбумина (сокращенная), n	1	2	3	0,769
	2	—	13	—
	3	7	42	0,000
	4	5	4	0,600
Трансфузия альбумина (продолгованная), n	1	4	0	0,000
	2	—	8	—
	3	18	15	0,396
Внутривенная седация, n	1	34	5	0,000
	2	—	3	—
	3	27	—	—
	4	6	—	—

Окончание таблицы 10

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Внутривенная анальгезия, n	1	11	—	—
	2	—	38	—
	3	—	25	—
	4	—	2	—
Продленная эпидуральная анальгезия, n	1–4	—	81	—
Гемотрансфузия, n	1–4	23	32	0,440
Умерло, n	—	4	3	0,700

В группе 1 90 % новорождённых требовалась респираторная поддержка. Приоритетными направлениями интенсивной терапии в группе 1 были стабилизация и поддержание сердечного выброса и внешнего дыхания. Течение основного заболевания у этих пациентов сопровождалось развитием синдрома полиорганной недостаточности с доминированием СЛН. На момент поступления 93 пациентам (90 %) проводилась респираторная поддержка в объёме ИВЛ / ВИВЛ, на 3-м этапе была продолжена у 26 (25 %) пациентов. В группе 2 течение раннего послеоперационного периода требовало протекции внешнего дыхания, либерального подхода к режиму гидратации, анальгезии, нутритивной поддержки, коррекции водно-электролитного дисбаланса на фоне ведущей гастроинтестинальной недостаточности. На момент исследования 54 (45 %) новорождённым проводилась заместительная респираторная поддержка, с добавлением 25 случаев с инициализацией в послеоперационном периоде. Остальным 43 (36 %) пациентам проводилась подача кислородно-воздушной смеси для поддержания целевых SpO_2 , респираторная поддержка не проводилась у 17 (14 %) новорождённых. К 7-м суткам 5 (4 %) пациентов были на ИВЛ. Межгрупповое отличие по количеству трансфузий альбумина значимо. Среди оперированных новорождённых потребность в трансфузии альбумина определена у 85 детей (71 %), из которых у 62 (73 %) – коррекция проведена за сокращенный период времени (Me 8 часов). В соматической группе показания были выставлены у 36 человек (35 %), из них пролонгированное введение (Me 20 часов) выполнено у

27 (61 %), а «сокращенное» – у 14 (39 %). В двух группах умерло 7 человек (3 %), из них 3 (1,3 %) в послеоперационном периоде, χ^2 Пирсона 0,32, $p = 0,700$.

Медиана длительности нахождения на ИВЛ в группе 1 составила 87 (38; 145) часов, проведение вазопрессорной поддержки в послеоперационном периоде потребовалось 27 больным (23 %), длительность составила 23 ч (Me), (14; 59), послеоперационное обезболивание проведено в 68 % случаев за счет регионарной анальгезии, сроки нутритивной поддержки в объеме ПЭП составили 211 ч (138; 301). В группе 2 медиана длительности нахождения на ИВЛ составила 49 часов (21; 110). Проведение вазоактивной поддержки потребовалось 26 больным (25 %), длительность составила 29 часов (16; 61), с отсутствием зависимости от ВАП к 7-м суткам (Таблица 11).

Таблица 11 – Продолжительность составляющих интенсивной терапии в группах

Компоненты терапии	Группа 1	Группа 2	p
ИВЛ, часы	49 (21; 110)	87 (38; 145)	0,025
n	97	96	0,461
ВАП, часы	29 (16; 61)	23 (14; 59)	0,644
n	29	32	0,901
ПЭП, часы	118 (89; 160)	211 (138; 301)	0,000
n	94	117	0,784
ПЭА, n	—	81	—

Сроки нутритивной поддержки в объеме ПЭП составили 118 часов (89; 160), к 4-му этапу парентеральное питание было частичным для дотации суточной потребности в нутриентах (Таблица 12).

Таблица 12 – Состав нутритивной поддержки в группах на этапах

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Аминокислоты, г/кг в сутки	1	1,5 (1; 2)	1,5 (1; 1,5)	0,234
	2	—	1,5 (1; 2)*	—
	3	2 (1,8; 2,5)**	2,8 (2; 3)**	0,001
	4	2 (1,5; 2,5)***	2,8 (2,2; 2,9)	0,000
Углеводы, г/кг в сутки	1	5 (4,2; 8,2)	4,4 (4; 6,3)	0,029
	2	—	6,3 (4,3; 8,5)*	—
	3	9,2 (8; 12)**	12 (8,4; 13)**	0,001
	4	9 (6; 10,4)	13 (8,2; 14)	0,000
Калораж, ккал/кг в сутки	1	37 (24; 50)	31 (20; 37)	0,002
	2	—	36 (24; 48)*	—
	3	60 (50; 72)**	68 (49; 73)**	0,005
	4	49 (36; 64)***	72 (48; 76)	0,000
Доля ЭП, %	1	100 (55; 100)	0	0,000
	2	—	80 (25; 100)	—
	3	100 (40; 100)**	50 (20; 100)**	0,009
	4	100 (60; 100)***	90 (30; 100)***	0,016
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Качественно-количественный состав нутритивной поддержки значительно выше у новорождённых, прооперированных по поводу ВПР ЖКТ. В соматической группе к 7-м суткам отмечена редукция объёма парентерального питания, за счет расширения энтерального питания (ЭП).

2.2.2.1 Характеристика 1-й группы (новорождённые соматического профиля)

Группу составили 104 больных соматического профиля. Медианы срока гестации – 37 нед. (35; 39), и массы тела при рождении – 2 890 г (2 450; 3 220).

Новорождённые поступали в ОРИТ на 2-е (1; 5) сутки жизни. Нозологическое распределение представлено в таблице 13. Осложнения в соматической группе: инфекционные – 13 (12,5 %), геморрагические – 3 (2,9 %).

Таблица 13 – Нозологическая характеристика 1-й группы

Патология	Количество больных (%)
Ранний неонатальный сепсис с реализацией внутриутробной пневмонии, энтероколита Па-в стадии по Walsh and Kliegman	52 (48 %)
Врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, тетрада Фалло, декстракардия)	13 (12,5 %)
Респираторный дистресс синдром	15 (15,4 %)
Церебральная ишемия I-II степени	8 (7,7 %)
Неонатальная желтуха	8 (8,7 %)
Геморрагическая болезнь новорождённого	3 (2,9 %)

2.2.2.2 Характеристика 2-й группы (новорождённые хирургического профиля)

Группу составили 119 больных хирургического профиля. Медианы срока гестации – 38 нед. (37; 39), и массы тела при рождении – 3 060 г (2 725; 3 300). Новорождённые поступали в ОРИТ на 1-е (1; 5) сутки жизни. Нозологическая характеристика всей группы и характер сопутствующей патологии у 83 новорождённых (70 %) представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Патология у новорождённых 2-й группы

Патология	Количество больных (%)
Атрезия пищевода	19 (16 %)
Мембрана 12-перстной кишки	9 (7,6 %)
Кольцевидная поджелудочная железа	7 (5,9 %)

Продолжение таблицы 14

Патология	Количество больных (%)
Атрезия 12-перстной кишки	9 (7,6 %)
Атрезия тощего и подвздошного кишечника	12 (10 %)
Аноректальная мальформация	9 (7,6 %)
Омфалоцеле (средних, больших размеров)	5 (4,2 %)
Аномалии ротации и фиксации кишечника	10 (8,4 %)
Гастрошизис	6 (5 %)
Врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа	6 (5 %)
Энтероколит Па-в стадии по Walsh and Kliegman	12 (10 %)
Болезнь Гиршпрунга	7 (5,9 %)
Другое (киста забрюшинного пространства, киста общего желчного протока, ущемленная пахово-мошоночная грыжа, образование средостения)	8 (6,7 %)

Таблица 15 – Сопутствующая патология у новорождённых 2-й группы

Патология	Количество больных (%)
Ранний неонатальный сепсис с реализацией внутриутробной пневмонии, энтероколита, (в т. ч. септический шок)	35 (29 %)
Врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток)	8 (7 %)
Респираторный дистресс синдром	7 (6 %)
ВЖК I-II степени	4 (3 %)
Множественные пороки развития	29 (24 %)

Осложнения в хирургической группе: инфекционные – 35 (29 %), геморрагические – 3 (2 %), кардиогенный шок 8 (7 %).

Резюме. Возраст и масса тела исследуемых в двух группах сопоставимы: соматическая – 2 дня (1; 2) и хирургическая – 2 дня (1; 5) ($p = 0,500$). Масса тела – 2 890 г (2 450; 3 220) и 3 010 г (2 625; 3 300), ($p = 0,140$); 45 % детей со сроком гестации более 37 недель. Течение основного заболевания сопровождалось развитием полиорганной недостаточности: в 1-й группе ведущей была

сердечно-легочная недостаточность, во 2-й группе – гастроинтестинальная недостаточность.

2.3 Характеристика методов исследования

В протоколе исследования регистрировали: массу при рождении, срок гестации, оценку по шкале Апгар, сутки жизни на момент поступления, диагноз, сроки и объём оперативного лечения, сутки начала и объём энтерального питания, количество часов на ИВЛ, часы ВАП, часы ПЭП, ЭП, расчет субстратов ПЭП (г/кг в сутки), способ анальгоседации, суточный и кумулятивный балансы, массу тела на этапах исследования, осложнения хирургического и соматического характеров.

Конечные точки исследования – показатель 28-суточной летальности, осложнения, сопряженные с нарастанием полиорганной недостаточности (по SOFA более 5 баллов), длительность вазопрессорной поддержки, потребность в трансфузии альбумина, суточный и кумулятивный гидробалансы; вторичные (промежуточные) точки исследования – физикальные, инструментальные, лабораторные данные.

Согласно этапам исследования в протоколе пациента регистрировались гематологические показатели (анализатор гематологический «Mindray BC-5300», Китай; анализатор гематологический автоматический «Sysmex XN-1000», Япония): количество лейкоцитов (Le), тромбоцитов (Tr), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht). Биохимический профиль определялся с помощью автоматического биохимического анализатора «DxC 700 AU», Beckman Coulter, США; «Mindray BS-800», Китай) и включал показатели: альбумин (Alb), общий белок (Prot) с расчетом коллоидно-осмотического давления (КОД), мочевины (Ur), креатинин (Cr), мочевую кислоту (Uac), электролиты (кальций ионизированный (Ca_i), калий (K)), осмолярность (Osm), «С»-реактивный белок (C-RP). Показатели гемостаза включали: протромбиновое время (ПВ), протромбиновое отношение (ПО), активированное парциальное тромбиновое время (АПТВ), концентрацию Д-димера (автоматический коагулометр «Sysmex CS-1600», Япония). Измерение

концентрации кардиомаркеров NT-proBNP, КК-МВ, Тр-Т, миоглобин в плазме крови проводили методом электрохемилюминесценции на иммунохимическом анализаторе COBAS H232 (Hitachi, Япония). Кислотно-основной состав крови и газообмена исследовался на газоанализаторе «ABL800 FLEX» («Radiometer», Дания), фиксировались показатели венозной крови: лактата (ммоль/л), рН (усл. ед.), ВЕ (ммоль/л), SO₂ (%), P50 (мм рт. ст.). Забор осуществляли после стабилизации вентиляции не ранее 10 минут после диагностических или инвазивных процедур. Гликозилированный гемоглобин в капиллярной крови, коэффициент микроальбумина/креатинина, концентрация этих показателей в моче определены прибором «DCA Vantage» (Siemens HD, США).

Регистрировали функциональные параметры, значимые для исследования: частоту сердечных сокращений, систолическое, диастолическое артериальное давление, расчетное среднее и пульсовое давление крови (мм рт. ст.). В основу работы модуля неинвазивного измерения АД был положен осциллометрический метод измерения. Для неинвазивного измерения периферической перфузии использовался перфузионный индекс (ПИ, PI), отношение между сигналом на высоте пульсовой волны (DC) и по ее прошествии (AC), Masimo (SET) Rad-57, США. Функциональное состояние миокарда оценивали по результатам ультразвукового доплеровского исследования сердца (аппарат «Ультразвуковая диагностическая система», Mindray, Китай) по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией ультразвуковой диагностики (ASC, 2006). Фиксировали линейные и объёмные параметры: конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), размеры правого предсердия (ПП), конечный диастолический объём (КДО), конечный систолический объём (КСО), фракции выброса по Тейхольцу и фракции укорочения (ФУ) ЛЖ. Легочную гипертензию (ЛГ) определяли посредством оценки среднего давления в легочной артерии (ДЛА), с интерпретацией по классификации В. И. Бураковского и соавт. (1975). Данные нейросонографии: индекс резистентности ПМА (см/сек), индекс резистентности в базилярной артерии (см/сек), в вене Галена (см/сек). Состояние автономной нервной системы изучалось методом кардиоинтервалографии

(комплекс беспроводного мониторинга электрофизиологических сигналов «Колибри», Нейротех, Таганрог, РФ). Сбор данных проводился по типу скрининг-обзора кратковременных периодических вариаций по стандартам Европейского Кардиологического общества и Североамериканского общества электрофизиологии (1996 г.) [299]. Анализировали выборку из 500 RR-интервалов, полученную при 5–10-минутной записи электрокардиограммы в состоянии полного покоя пациента, с соблюдением приоритетно одинакового времени регистрации (с 18:00 до 19:00), за исключением этапа поступления. Усреднение записи выполнено трехкратно. Статистические (временные) параметры включали: частоту сердечных сокращений, количество кардиоциклов (RR), индекс напряжения (ИН), индекс вегетативного равновесия (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР), показатель активности регуляторных процессов (ПАПР). Из показателей частотного анализа оценивали мощности спектров низкочастотного (LF, %, VLF, %) и высокочастотного (HF, %) компонентов, их отношение (LF / HF); индекс централизации по формуле: $IC = (HF + LF) / VLF$. Для объективизации тяжести состояния и полиорганной недостаточности применялась шкала aSOFA (Sequential Organ Failure Assessment, адаптированная к периоду новорожденности) [221].

Расчетные формулы.

Расчет коллоидно-осмотического давления выполнен по формуле:

$$\text{КОД (мм рт. ст.)} = 2,1 \times P + 0,16 \times P^2 + 0,009 \times P^3, \quad (1)$$

где P – общий белок (г/100 мл) [50].

Расчет индекса оксигенации по формуле:

$$\text{ИО} = (SpO_2 - SvO_2) / SvO_2, \quad (2)$$

где SpO_2 – показатель насыщения крови O_2 (%),

SvO_2 – показатель насыщения венозной крови O_2 (%) [347].

Расчеты сердечного индекса по формуле:

$$СИ = УО \times ЧСС / S \text{ тела}, \quad (3)$$

где $УО$ – ударный объём (мл),

$ЧСС$ – частота сердечных сокращений (уд. в мин.),

$S \text{ тела}$ – площадь поверхности тела (м^2).

Расчеты индекса ударного объёма по формуле:

$$ИУО = УО / S \text{ тела}, \quad (4)$$

где $УО$ – ударный объём (мл),

$S \text{ тела}$ – площадь поверхности тела (м^2).

Расчеты индекса ударной работы по формуле:

$$ИУР = ИУО \times САД, \quad (5)$$

где $ИУО$ – индекс ударного объёма ($\text{мл}/\text{м}^2$),

$САД$ – среднее артериальное давление (мм рт. ст.)

Расчеты перегрузки жидкостью по формуле [327]:

$$ПЖ = (V \text{ введ. жид.} - V \text{ выдел. жид.} / \text{масса тела}) \times 100 \%, \quad (6)$$

где $ПЖ$ – перегрузка жидкостью,

$V \text{ введ. жид.}$ – объем введенная жидкость за сутки (мл),

$V \text{ выдел. жид.}$ – объем выделенная жидкость за сутки (мл),

2.4 Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала проведена методами непараметрической статистики, поскольку распределение данных не соответствовало закону нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (для $n > 50$). Результаты представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Межгрупповые парные сравнения проведены по U-критерию Манна – Уитни (для двух выборок), однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, с поправкой Бонферрони для $p < 0,05$ (более двух выборок); межэтапно – по T-критерию Уилкоксона, на всех этапах – по критерию χ^2 Фридмана. Ранговый корреляционный анализ выполняли по методу Спирмена с определением коэффициентов корреляции (r), тесноту связи по шкале Чеддока (0,5–0,7 – средняя; 0,71–0,90 – высокая). Группировка показателей выполнена факторным анализом на основании метода главных компонент (МГК), вариант вращения варимакс с нормализацией Кайзера. Оценивали меру адекватности Кайзера – Майера – Олкина (КМО), значимость критерия сферичности Бартлетта (КСБ).

Предсказательная аналитика выполнена методами ROC-анализа (расчет площади под ROC-кривой (AUROC) с 95 % доверительным интервалом (CI), точек отсечения (Cut-off), чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp). Независимые переменные (предикторы) получены методами регрессионного анализа (модель логистической и множественной линейной регрессии) с указанием коэффициент детерминации (R^2). R^2 отражает долю факторов, вошедших в модель, от общего числа всех факторов, определяющих значение результативной переменной. Для решения практических клинических задач использовался метод построения дерева решений, основанный на системе классификации и иерархической сегментации данных (CHAID – Chi Squared Automatic Interaction Detection), логлинейный анализ (таблица сопряженности). Влияние факторов на лечение оценено многофакторным дисперсионным анализом (ANOVA – Analysis of Variation), η^2 %. Использовалось двустороннее

p-значение, критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным $p < 0,05$. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины была принята нулевая гипотеза. Для статистической обработки данных применялись стандартные пакеты прикладного статистического анализа (SPSS Statistics 20, Microsoft Office Excel 2007, MedCalc, (США)).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ В 4 ГРУППАХ

3.1 Результаты анализа кардиоинтервалограмм у детей в 4 группах

Условия записи стационарны, отсутствовала клинически значимая тахикардия (Таблица 16). Более высокие индексы ВСР и их широкий межквартильный размах зафиксированы у новорождённых подгруппы ОРИТ и статистически значимо отличались от данных пациентов подгруппы ПРОФ (по всем параметрам $p = 0,000$). Однонаправленный рост индексов напряжения и вегетативного равновесия, чувствительных к усилению тонуса симпатического отдела АНС, со значительным превосходством вегетативного показателя ритма (чем ниже активность, тем выше величина ВПП) отражал снижение автономного контура регуляции сердечного ритма с устойчивой гиперсимпатикотонией. Различия показателя централизации управления сердечным ритмом (ПАПР) определены на третьи сутки. Скаттерграмма была мономодального типа, «облако» имело короткую продольную и поперечную оси, основное скопление точек располагалось на биссектрисе координатного угла.

Таблица 16 – Показатели variability сердечного ритма временной области у новорождённых (группа I)

Показатели	Этап	n = 231 ОРИТ	n = 85 ПРОФ	p
ЧСС, уд. в мин.	1	136 (129; 143)	137 (133; 147)	0,221
	2	140 (131; 147)	139 (132; 150)	0,741
RR, мс	1	438 (408; 470)	432 (404; 453)	0,100
	2	430 (408; 461)	427 (398; 455)	0,780
NN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,000
	2	0 (0; 1)	2 (0; 4,7)*	0,000
PNN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 0,2)	0,007
	2	0 (0; 0,2)	0,4 (0,1; 1)*	0,000

Продолжение таблицы 16

Показатели	Этап	n = 231 ОРИТ	n = 85 ПРОФ	p
ВАР, мс	1	85 (67; 113)	109 (78; 162)	0,000
	2	90 (72; 115)	170 (124; 219)*	0,000
Мо, мс	1	425 (425; 475)	425 (385; 475)	0,458
	2	425 (425; 475)	425 (425; 475)	0,788
аМо, %	1	77 (65; 90)	79 (58; 89)	0,570
	2	83 (65; 91)	58 (52; 71)*	0,000
ИН, усл. ед.	1	1 089 (662; 1 430)	677 (396; 1 190)	0,000
	2	1 027 (644; 1 363)	379 (292; 564)*	0,000
ИВР, усл. ед.	1	924 (563; 1 200)	565 (310; 1 108)	0,000
	2	915 (532; 1 259)	323 (242; 471)*	0,000
ПАПР, усл. ед.	1	182 (146; 202)	184 (128; 207)	0,880
	2	188 (146; 205)	137 (115; 176)*	0,000
ВПР, усл. ед.	1	27 (20; 35)	19 (13; 30)	0,000
	2	24 (19; 35)	13 (10; 18)*	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Информация о распределении мощности в зависимости от частоты колебаний ритма представлена анализом спектральной плотности мощности колебаний (Таблица 17). Доля HF значительно ниже у новорождённых подгруппы ОРИТ, прирост спектра значим в двух подгруппах к третьим суткам. Разнонаправленная динамика волн LF: отмечена стабильность показателя у новорождённых ОРИТ, межэтапный значимый прирост определен в подгруппе ПРОФ. Разница по низким частотам отражена в превалировании индекса централизации (в 1,7 раза, $p = 0,000$) на третьи сутки у пациентов ПРОФ. Соотношение $LF / HF > 1$ устойчиво в подгруппе ОРИТ на 1-м и 2-м этапах исследования.

Таблица 17 – Частотные показатели variability сердечного ритма у новорождённых (группа I)

Показатели	Этап	n = 231 ОРИТ	n = 85 ПРОФ	p
HF, %	1	21 (18; 24)	28 (26; 30)	0,000
	2	24 (19; 27)*	29 (27; 32)*	0,000
LF, %	1	29 (27; 32)	28 (26; 30)	0,013
	2	29 (26; 31)	32 (29; 35)*	0,000
VLF, %	1	18 (16; 21)	19 (17; 21)	0,477
	2	19 (17; 22)*	13 (12; 18)*	0,000
ULF, %	1	20 (16; 23)	17 (15; 19)	0,000
	2	19 (16; 22)	13 (11; 17)*	0,000
IC, усл. ед.	1	3,1 (2,5; 4,1)	2,9 (2,6; 3,5)	0,592
	2	2,6 (2,2; 3,4)*	4,4 (3,3; 4,9)*	0,000
LF / HF, усл. ед.	1	1,3 (1,2; 1,6)	1 (0,9; 1,1)	0,000
	2	1,2 (1,1; 1,4)*	1,1 (0,95; 1,2)*	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

В подгруппах детей младенческого периода отмечена стабильность показателей на этапах исследования, за исключением значимого снижения ИВР и ВПР в подгруппе ОРИТ. Межгрупповой разницы ПАПР не определено (Таблица 18). Увеличение вариационного размаха ($p = 0,002$) в подгруппе ПРОФ повлияло на разницу расчетных индексов.

Таблица 18 – Показатели variability сердечного ритма временной области у детей от 1 месяца до 11 месяцев (группа II)

Показатели	Этап	n = 45 ОРИТ	n = 20 ПРОФ	p
ЧСС, уд. в мин.	1	136 (126; 146)	134 (123; 139)	0,446
	2	135 (119; 144)	146 (128; 158)	0,023
RR, мс	1	439 (405; 477)	446 (428; 496)	0,352
	2	437 (418; 490)	409 (381; 472)	0,043

Продолжение таблицы 18

Показатели	Этап	n = 45 ОРИТ	n = 20 ПРОФ	p
NN50	1	0 (0; 1)	1 (0; 4,5)	0,016
	2	1 (0; 3)	1,5 (1; 3,5)	0,209
PNN50	1	0 (0; 0,2)	0,2 (0; 0,85)	0,016
	2	0,2 (0; 0,6)	0,3 (0,2; 0,7)	0,212
BAP, мс	1	103 (60; 137)	161 (104; 225)	0,001
	2	118 (87; 170)	170 (145; 377) *	0,007
Mo, мс	1	425 (425; 475)	475 (425; 475)	0,249
	2	425 (425; 475)	425 (375; 475)	0,241
aMo, %	1	73 (60; 85)	65 (50; 82)	0,252
	2	83 (64; 89)	61 (57; 90)	0,289
ИН, усл. ед.	1	811 (508; 1 304)	453 (228; 843)	0,002
	2	815 (400; 1 176)	425 (356; 478)	0,001
ИВР, усл. ед.	1	689 (471; 1 149)	431 (216; 664)	0,002
	2	693 (362; 982)*	345 (264; 428)	0,001
ПАПР, усл. ед.	1	154 (136; 197)	153 (102; 192)	0,216
	2	182 (142; 199)	136 (125; 245)	0,169
ВПР, усл. ед.	1	22 (16; 35)	13 (10; 23)	0,003
	2	19 (13; 24)*	13 (7; 16)	0,004
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Корреляционное облако смещено значительно левее, положение угловое, точечное. Значимый прирост HF ($p = 0,015$) выявлен в подгруппе ОРИТ, разница в подгруппах LF / HF была утрачена на 2-м этапе. Значения IC в подгруппе ПРОФ на этапах значимо выше (Таблица 19). Соотношение составляющих спектра низких частот в межгрупповом сравнении стабильно на этапах.

Таблица 19 – Частотные показатели вариабельности сердечного ритма у детей от 1 месяца до 11 месяцев (группа II)

Показатели	Этап	n = 45 ОРИТ	n = 20 ПРОФ	p
HF, %	1	24 (21; 28)	32 (31; 34)	0,000
	2	29 (26; 30)*	32 (29; 32)	0,000
LF, %	1	31 (28; 33)	32 (29; 35)	0,102
	2	29 (27; 30)*	31 (29; 33)*	0,001
VLF, %	1	18 (14; 21)	15 (12; 18)	0,063
	2	19 (17; 23)*	16 (15; 17)	0,000
ULF, %	1	17 (15; 20)	14 (12; 16)	0,002
	2	19 (16; 23)	16 (13; 18)*	0,004
IC, усл. ед.	1	3,3 (2,6; 3,9)	4,2 (3,5; 5,1)	0,001
	2	2,8 (2,2; 3,5)	3,9 (3,6; 4,0)	0,000
LF / HF, усл. ед.	1	1,3 (1,2; 1,4)	0,96 (0,9; 1,1)	0,000
	2	0,97 (0,9; 1,1)	1 (0,88; 1,1)	0,258
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Показатели и индексы статистического анализа в возрастных группах пациентов, поступающих в ОРИТ, значимо отличались, что связано с уровнями созревания АНС, влияющими на сбалансированность автономного контура регуляции, смещение центрального контроля в сторону автоматии и автономии (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели вариабельности сердечного ритма временной области у детей от 1 года до 15 лет (группы III и IV)

Показатели	Этап	Группа III n = 59	Группа IV n = 118	p
ЧСС, уд. в мин.	1	126 (115; 138)	101 (87; 121)	0,000
	2	136 (110; 146)	80 (68; 107)*	0,000
RR, мс	1	463 (417; 512)	560 (482; 680)	0,000
	2	438 (408; 535)	689 (486; 885)*	0,000

Продолжение таблицы 20

Показатели	Этап	Группа III n = 59	Группа IV n = 118	p
NN50	1	0 (0; 4,2)	3 (0; 29)	0,003
	2	2 (0; 5,5)	84 (2; 172)*	0,000
PNN50	1	0 (0; 1)	0,8 (0; 6)	0,003
	2	0,4 (0; 1,3)	17 (0,7; 34)*	0,000
BAP, мс	1	111 (63; 277)	211 (95; 420)	0,006
	2	170 (90; 382)*	324 (206; 463)*	0,000
Mo, мс	1	475 (425; 525)	575 (475; 675)	0,000
	2	475 (425; 525)	725 (550; 875)*	0,000
aMo, %	1	73 (58; 90)	61 (45; 79)	0,007
	2	67 (57; 83)	45 (37; 65)*	0,000
ИН, усл. ед.	1	661 (253; 1 689)	241 (91; 753)	0,000
	2	309 (169; 697)*	75 (421; 245)*	0,000
ИБР, усл. ед.	1	617 (230; 1 364)	261 (118; 813)	0,002
	2	302 (201; 863)*	125 (79; 248)*	0,000
ПАПР, усл. ед.	1	152 (119; 204)	112 (73; 158)	0,000
	2	156 (113; 198)	52 (38; 115)*	0,000
ВПР, усл. ед.	1	19 (8; 41)	7 (3,6; 22)	0,000
	2	10,5 (6,4; 25)*	4 (2,6; 9)*	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2. Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

В IV группе форма скаттерграммы приобретала форму эллипса, вытянутого вдоль биссектрисы. Для детей до 4 лет узкий овал отражал преобладание недыхательных компонентов в общей вариабельности ритма, который определялся длиной «облака», и значимо не отличался от графической формы у детей до 1 года. При значимом изменении с возрастом показателей временного анализа, соотношения долей суммарной мощности спектра не отличались (Таблица 21). Доля волн низкой частоты превалировала в общей сумме спектра, со значимым ростом высоких частот ($p = 0,003$) ко второму этапу.

Таблица 21 – Частотные показатели вариабельности сердечного ритма у детей от 1 года до 15 лет (группы III и IV)

Показатели	Этап	Группа III n = 59	Группа IV n = 118	p
HF, %	1	29 (20; 35)	36 (31; 41)	0,000
	2	31 (28; 38)*	41 (35; 47)*	0,000
LF, %	1	29 (24; 33)	32 (29; 35)	0,009
	2	32 (28; 35)*	35 (30; 41)*	0,007
VLF, %	1	16 (13; 19)	13 (10; 17)	0,002
	2	14 (12; 18)	12 (8,5; 14)*	0,003
ULF, %	1	16 (12; 23)	13 (9; 15)	0,000
	2	14 (11; 19)*	7,7 (6; 12)*	0,000
IC, усл. ед.	1	3,7 (2,4; 5,3)	4,5 (3; 7)	0,087
	2	5,1 (2,7; 6,4)	6,4 (3,7; 9,7)*	0,000
LF / HF, усл. ед.	1	1,1 (0,8; 1,3)	0,9 (0,7; 1,2)	0,004
	2	1 (0,96; 1,3)	0,9 (0,7; 1,1)	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

3.2 Результаты кардиоинтервалограмм у детей I и II групп в зависимости от профильности госпитализации

Анализ показателей ВСР в подгруппах ОРИТ неонатального и младенческого периодов не выявил значимых отличий по критерию Манна – Уитни, в анализируемых подгруппах ПРОФ разница по аналогичным показателям не определена. На этом основании объединены две подгруппы (для ОРИТ, для ПРОФ) в возрасте от 1 дня до 11 месяцев.

На этапах у детей, находящихся в ОРИТ, показатели активности центрального контура, усиления симпатической регуляции проявились повышением монотонности сердечного ритма, уменьшением разброса длительности кардиоинтервалов, увеличением количества однотипных по длительности интервалов (рост аМо). В подгруппе ПРОФ ко второму этапу

значимо вырос вариационный размах кардиоинтервалов при снижении амплитуды моды (Таблица 22). Данная динамика отразилась на снижении расчетных индексов.

Таблица 22 – Показатели вариабельности сердечного ритма временной области в подгруппах у детей I и II групп

Показатели	Этап	n = 276 ОРИТ	n = 105 ПРОФ	p
ЧСС, уд. в мин.	1	134 (127; 144)	136 (131; 147)	0,516
	2	141 (130; 147)*	141 (132; 150)	0,176
RR, мс	1	438 (408; 471)	432 (408; 465)	0,376
	2	432 (406; 466)	422 (398; 455)	0,259
NN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 2)	0,000
	2	0 (0; 0,2)	1 (0; 4)*	0,000
PNN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 0,4)	0,000
	2	0 (0; 1)	0,4 (0; 0,8)*	0,000
BAP, мс	1	88 (66; 119)	111 (84; 195)	0,000
	2	92 (75; 135)*	170 (125; 236)*	0,000
Mo, мс	1	425 (425; 475)	425 (425; 475)	0,965
	2	425 (425; 475)	425 (425; 475)	0,772
aMo, %	1	76 (64; 89)	75 (58; 88)	0,291
	2	83 (67; 94)	59 (52; 73)*	0,000
ИН, усл. ед.	1	1038 (633; 1 388)	665 (356; 1 166)	0,000
	2	997 (645; 1 287)	383 (294; 544)*	0,000
ИВР, усл. ед.	1	917 (562; 1 199)	556 (269; 1 104)	0,000
	2	885 (532; 1 109)	323 (254; 462)*	0,000
ПАПР, усл. ед.	1	178 (143; 202)	177 (125; 201)	0,451
	2	184 (146; 204)	136 (116; 177)*	0,000
ВПР, усл. ед.	1	26 (18; 35)	19 (11; 28)	0,000
	2	25 (17; 31)	13 (9; 18)*	0,000

Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

Спектр высоких частот на этапе 1 выше в подгруппе детей ПРОФ, на этапе 2 значимость отличия утрачена за счет повышения показателя у пациентов ОРИТ

(Таблица 23). Динамика составляющих низкочастотного спектра значима ко второму этапу, изменения разнонаправлены. Отношение LF / HF стабильно больше 1 у пациентов ОРИТ.

Таблица 23 – Частотные показатели variability сердечного ритма в подгруппах у детей I и II групп

Показатели	Этап	n = 276 ОРИТ	n = 105 ПРОФ	p
HF, %	1	22 (19; 24)	29 (27; 31)	0,000
	2	24 (21; 28)*	29 (27; 32)	0,000
LF, %	1	29 (28; 32)	29 (26; 31)	0,179
	2	29 (26; 31)*	32 (29; 34)*	0,000
VLF, %	1	18 (16; 21)	18 (15; 21)	0,794
	2	19 (17; 22)*	14 (13; 17)*	0,000
ULF, %	1	19 (16; 22)	17 (14; 19)	0,000
	2	19 (16; 23)	14 (11; 18)*	0,000
IC, усл. ед.	1	3,1 (2,5; 4)	3,1 (2,7; 3,9)	0,403
	2	2,7 (2,2; 3,4)*	4,4 (3,6; 4,6)*	0,000
LF / HF, усл. ед.	1	1,3 (1,2; 1,6)	1 (0,93; 1,1)	0,000
	2	1,2 (1,1; 1,3)*	1,1 (0,9; 1,2)*	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

3.3 Прогностическая значимость показателей variability сердечного ритма относительно летального исхода и потребности в вазопрессорной поддержке у детей в 4 возрастных группах

Очень тесная согласованность статистических индексов ВСР, подтвержденная сильной корреляционной связью (от $r = 0,990$ до $r = 0,999$; $p < 0,001$), позволила использовать для исследования изолированно ИН, как интегральный показатель напряженности регуляторных систем. Во всей исследуемой популяции оценена прогностическая ценность ИН и частот в сравнении с общепризнанной валидной шкалой оценки СПОН aSOFA при

поступлении в отношении летального исхода. На третьи сутки рост индекса напряжения более 1 400 усл. ед., подавление частотного спектра, особенно за счет снижения HF, сопряжены с наступлением летального исхода (Рисунок 2).

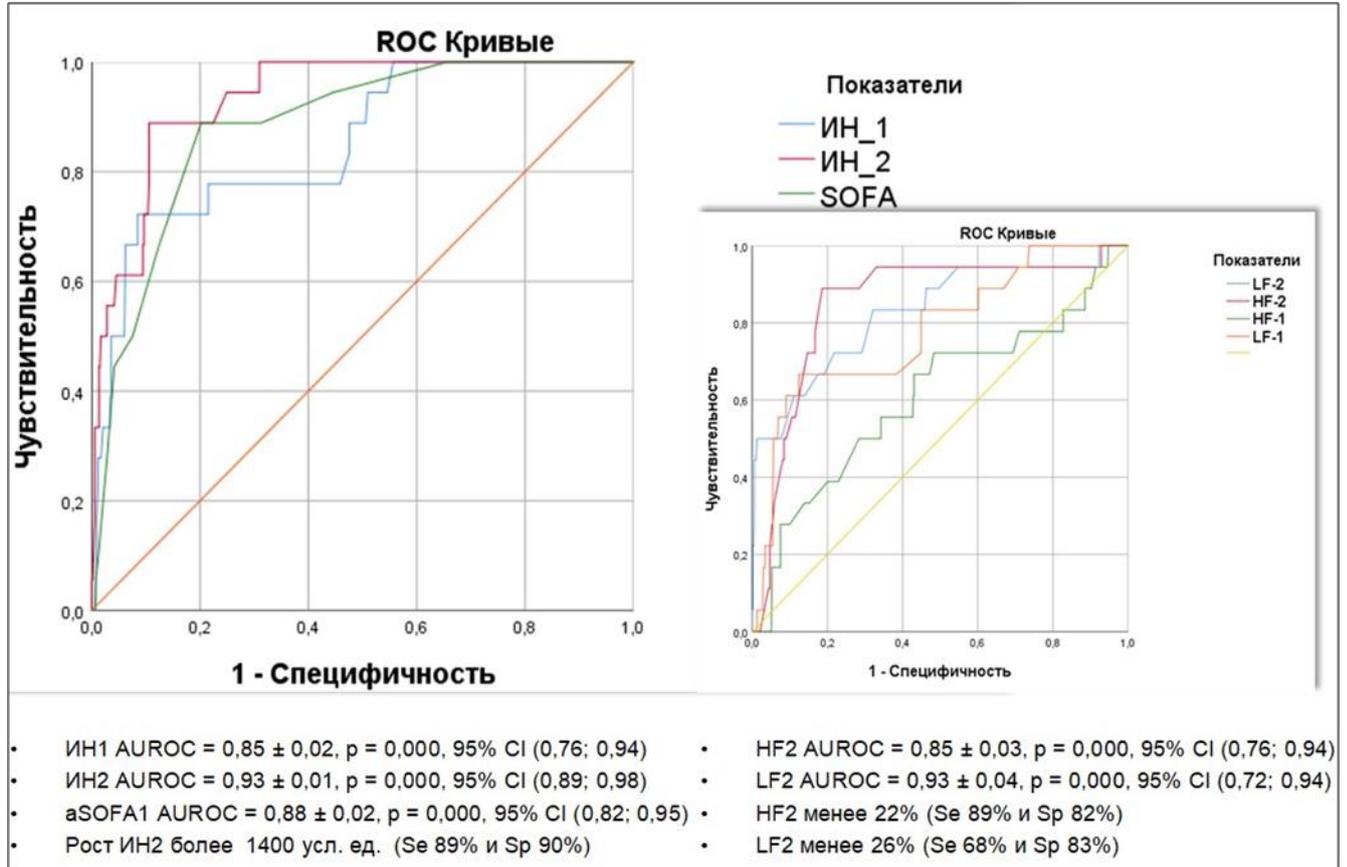


Рисунок 2 – ROC-кривые показателей aSOFA, индекса напряжения, частот в 4 группах на этапах (прогнозирование летального исхода)

Значения ИН от 1 200 до 800 усл. ед. сопряжены с потребностью стабилизации гемодинамики за счет подключения вазопрессорных препаратов. Истощение общей мощности (снижение HF 26 % и LF менее 30 %) является предиктором нестабильности гемодинамики и потребности в медикаментозной коррекции (подключение инотропов/вазопрессоров) (Рисунок 3). AUROC ИН на этапах сопоставима, AUROC частот на 2-м этапе выше.

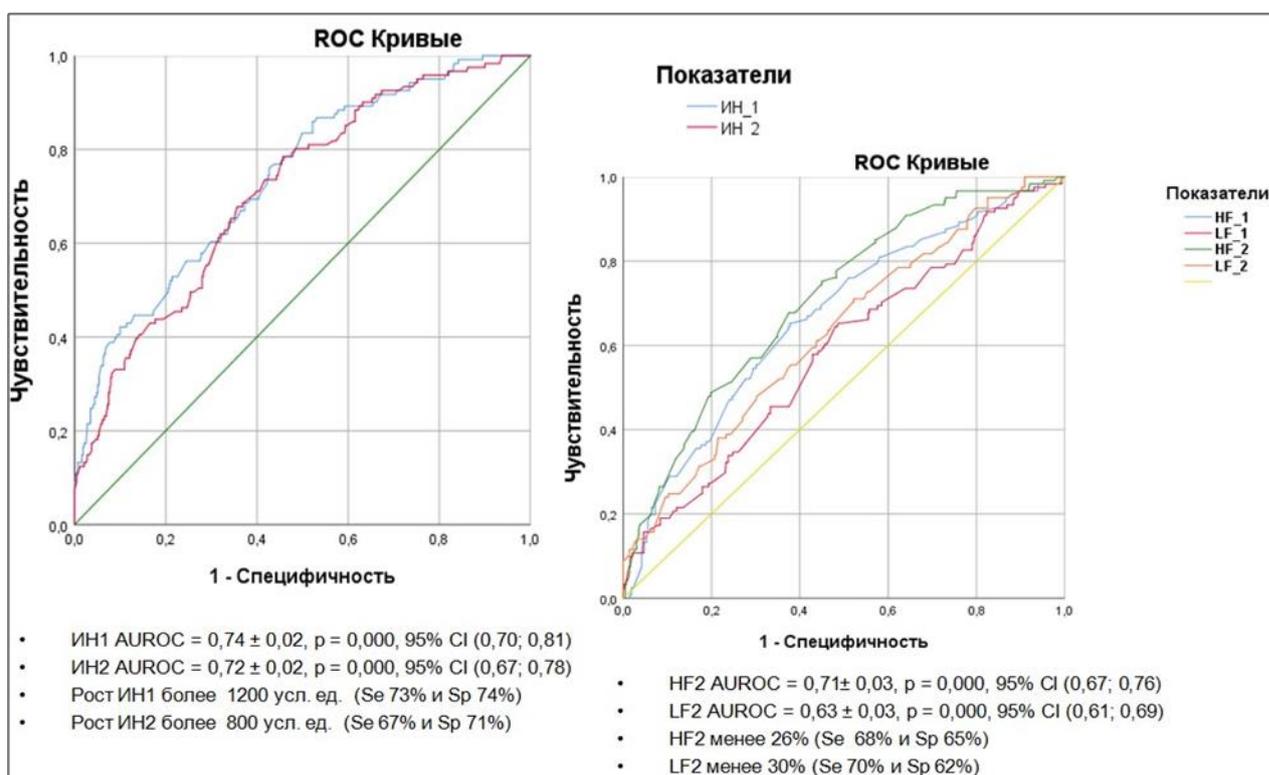


Рисунок 3 – ROC-кривые показателей индекса напряжения, частот в 4-х группах на этапах (прогнозирование потребности вазопрессорной поддержки)

РЕЗЮМЕ

Представленные результаты методов оценки вариабельности сердечного ритма, как индикатора состояния автономной нервной системы при развитии критических состояний у детей разных возрастов имели значимые отличительные характеристики. Определены исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца у детей до 1 года, более выражены у новорождённых. Высокие значения индекса напряжения, амплитуды моды, узкий вариационный размах кардиоинтервалов в комплексе со сниженным диапазоном осциллятора объёмной регуляции (HF) и ростом значений барорегулятора (LF) соответствовали стационарности сердечного ритма со стабилизирующим эффектом централизации управления сердечно-сосудистой системы в условиях перенапряжения. Действие стрессового (то есть абсолютно неспецифического) ответа, сопровождающего инициацию критического состояния, сформировало неспецифическую картину напряжения регуляторных

звеньев автономной нервной системы. У детей старшего возраста преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными объяснялось срывом адаптации в рамках течения основного заболевания и возможностями сознательного (волевого) противодействия патологии. Увеличение показателей PNN50, вариационного размаха, со снижением aM_0 и расчетных индексов характеризовало восстановление variability сердечного ритма. Сопоставимость нормальной доли спектральных волн высокой и низкой частот у детей III и IV групп подтверждало удовлетворительное состояние системы регуляции сосудистого тонуса и отсутствие дыхательной аритмии.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Поиск различий характера электрофизиологического ответа на объём экстренной регидратации выполняли сравнением показателей участников из группы I (подгруппа «ОРИТ», 113 человек) и из объединённых групп III + IV (91 человек). Каждая выборка была поделена на подгруппы в зависимости от наличия хирургического вмешательства: в группе I (ОРИТ) 79 новорождённых с соматической патологией, 34 – после хирургического вмешательства; в группе III + IV 55 детей с соматической и 36 – с хирургической патологией. В хирургических подгруппах послеоперационное обезболивание обеспечивалось методом продленной эпидуральной анальгезии. Регистрация показателей КИГ у всех исследуемых выполнена в первые 2 часа при поступлении: до проведения экстренной регидратации (ЭР) в объёме 10–15 мл/кг за 1 час изотонического ионного раствора (стерофундин изо) (этап 1), через час после инфузии раствора (этап 2). Значения исследуемых показателей на этапе 1 представлены графически (Рисунки 4 и 5).

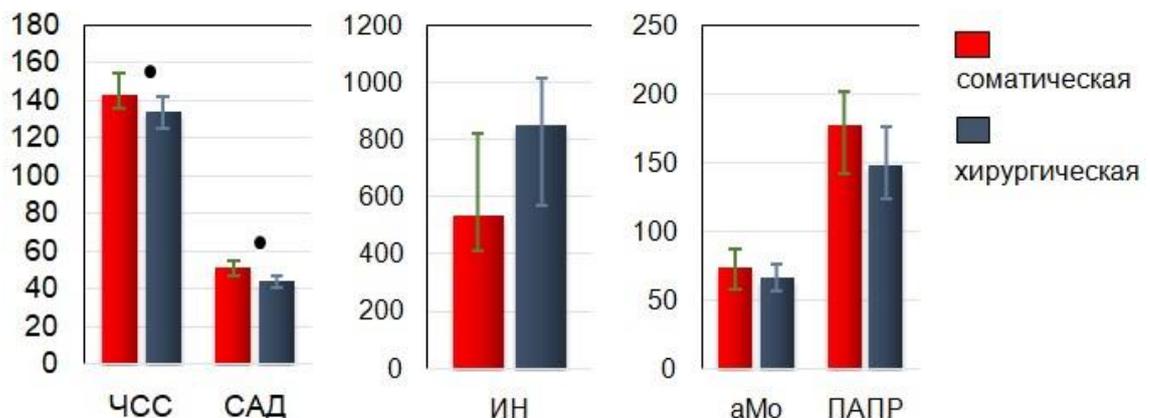
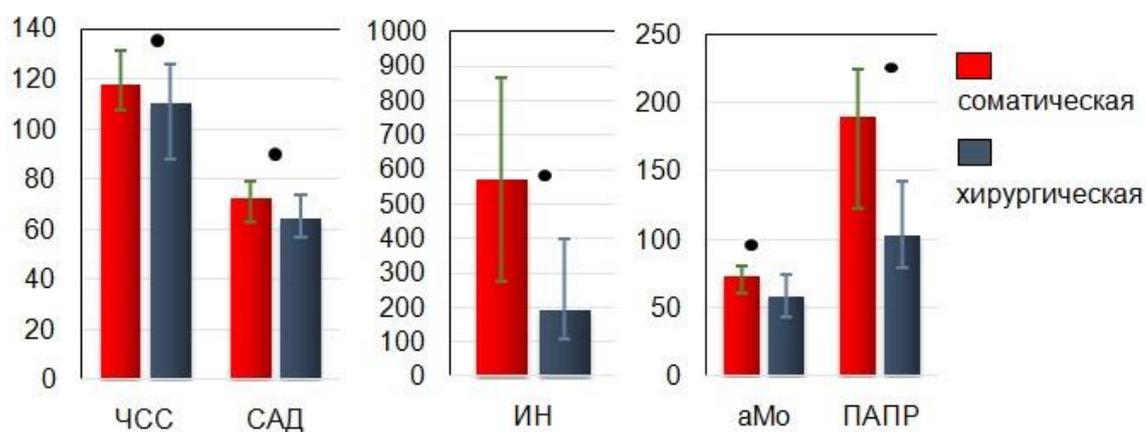


Рисунок 4. – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группе I
при поступлении

Статистические и частотные данные кардиоинтервалограмм у новорождённых с соматической и хирургической патологией на 1-м этапе исследования не обнаружили значимых отличий. Определен исходно высокий уровень симпатикотонии и доминирование центрального контура регуляции ритма сердца. Действие триггеров (операционная травма, исходный болевой синдром, риск срыва процессов адаптации) характеризовалось неспецифической картиной напряжения регуляторного ответа автономной нервной системы.

У детей группы III + IV на этапе 1 выявлены статистически значимые отличия всех показателей в подгруппах с более высокими значениями у детей с соматической патологией. Отличия ЧСС и САД статистически подтверждено ($p = 0,009$ и $p = 0,000$ соответственно).



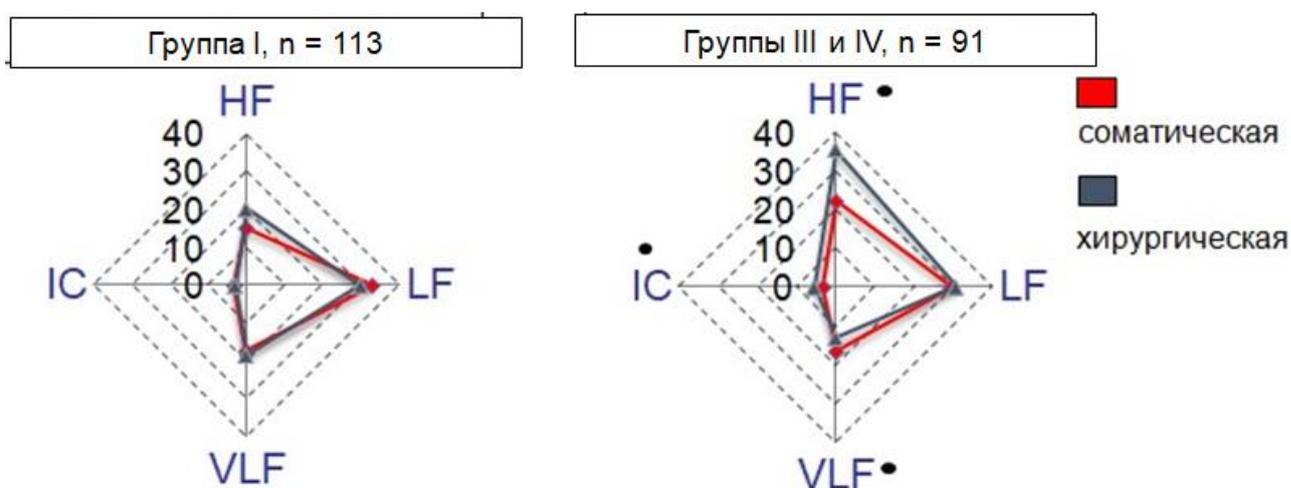
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление, аМо – доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала, ПАПР – показатель активности регуляторных процессов, ИН – индекс напряжения.

Рисунок 5 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группах III + IV при поступлении

Уровень перенапряжения регуляторных систем отмечен у детей с соматической патологией. Преобладание активности центральных механизмов регуляции над автономными объяснялось срывом адаптации в рамках течения

основного заболевания и возможностями центральной нервной (волевой) адаптации к вредным внешним факторам. Показатели активности симпатического звена регуляции значительно ниже у детей в раннем послеоперационном периоде по сравнению с пациентами соматического профиля вследствие остаточного влияния общей анестезии.

Индикатор вагусной активности (HF) относительно подавлен в соматической подгруппе новорождённых (Рисунок 6).

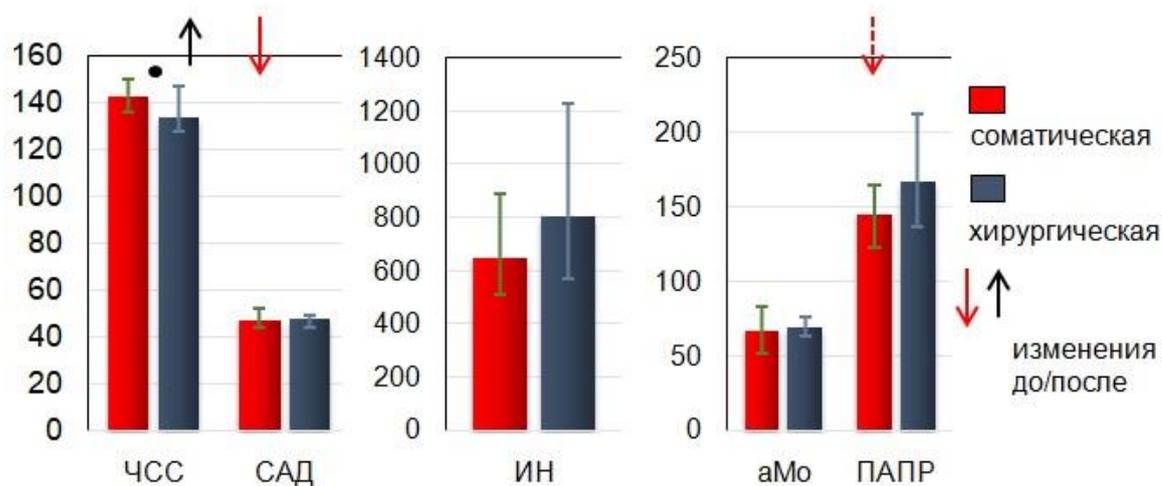


Примечание: HF – мощность спектра высокочастотного компонента, LF – мощность спектра низкочастотного компонента, VLF – мощность спектра очень низких частот, IC – индекс централизации.

Рисунок 6 – Спектральные показатели сердечного ритма у детей в группах при поступлении

Диапазон осциллятора объёмной регуляции значительно выражен у детей группы III + IV после перенесенного оперативного лечения ($p = 0,000$). Результаты межгруппового сравнения после экстренной регидратации представлены на рисунке 7 с указанием значимых межэтапных отличий. В соматической подгруппе новорождённых объём внутривенной инфузии определил значимое снижение среднего артериального давления ($p = 0,000$). При снижении амплитуды моды

RR-интервала и роста вариационного размаха отмечен рост индекса напряжения, подавление высоких частот дыхательного контура при отсутствии реакции со стороны частоты сердечных сокращений. На фоне продлённого эпидурального блока реакция на объём инфузии была представлена тенденцией к повышению САД и значимым ростом ЧСС.

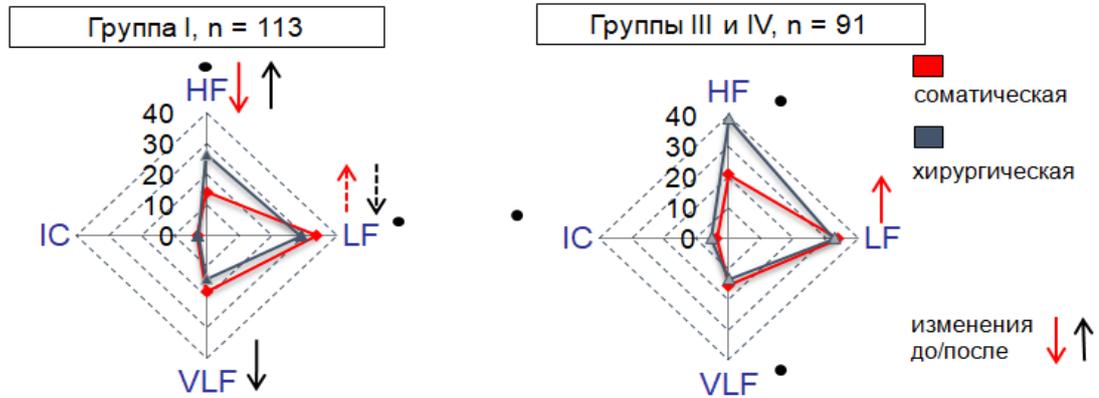


Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление, ИН – индекс напряжения.

Рисунок 7 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группе I после регидратации

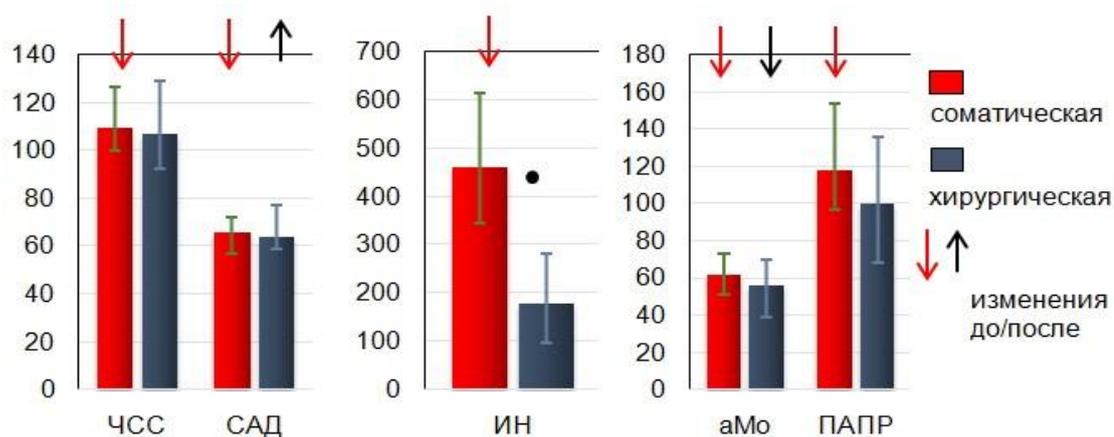
Новорождённые с соматической патологией на экстренную регидратацию отреагировали снижением доли высоких частот ($HF_2 - HF_1$), в хирургической подгруппе изменения выявлены в росте HF со значимым изменением низких частот, преимущественно за счет VLF (Рисунок 8). У детей группы III + IV соматического профиля выявлено значимое повышение активности волн низких частот, в подгруппе после хирургического вмешательства динамики не отмечено. Объём ЭР оказал влияние на активность вазомоторного центра, косвенно отразившееся в росте доли низких частот ($p = 0,037$) (Рисунок 8). У детей в соматической подгруппе в 62–72 % случаев обнаружено прямое подавляющее

влияние экстренной регидратации на уровень адренергии, выраженное в снижении амплитуды моды, индекса напряжения ($p = 0,001$), показателя активности регуляторных процессов и других индексов (Рисунок 9).



Примечание: HF – мощность спектра высокочастотного компонента, LF – мощность спектра низкочастотного компонента, VLF – мощность спектра очень низких частот, IC – индекс централизации.

Рисунок 8 – Спектральные показатели сердечного ритма у детей в группах после регидратации



Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – среднее артериальное давление, ПАПР – показатель активности регуляторных процессов, ИН – индекс напряжения, аМо – доля наиболее часто встречающегося кардиоинтервала.

Рисунок 9 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группах III + IV после регидратации

Для всех детей в раннем послеоперационном периоде на фоне региональной анальгезии выявлена гемодинамическая рефрактерность с сохранением уровня умеренной симпатикотонии. Снижение индексов не значимо, в основном определено за счет снижения амплитуды моды.

РЕЗЮМЕ

Независимо от возраста, гемодинамический ответ на объём экстренной регидратации в условиях эпидуральной анестезии ограничен, при этом отмечены и возрастные особенности реакций: у новорождённых – нарастание тахикардии, у детей старшего возраста – повышение артериального давления. Клинически яркий симпатолитический эффект достигнут у детей старшего возраста за счет стимуляции объёмов барорегуляторов. При созревании систем регуляции сосудистого тонуса и насосной функции сердца режим экстренной регидратации способствовал экономной работе сердечно-сосудистой системы у детей старшего возраста, у новорождённых определено перенапряжение симпатического звена АНС при адаптации к водной нагрузке.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ В ГРУППЕ НОВОРОЖДЁННЫХ – ФАЗА 2

5.1 Сравнительный анализ показателей у новорождённых с соматической и хирургической патологиями на этапах исследования

Незрелость гемодинамических регуляторных механизмов у новорождённых и детей грудного возраста сопряжена с высоким риском перехода в стадию декомпенсации патологического процесса. Метод кардиоинтервалографии применяли для динамического неинвазивного мониторинга эффективности медикаментозной терапии у пациентов в критических состояниях, пред- и послеоперационного контроля у новорождённых хирургического профиля и динамического мониторинга у пациентов соматического профиля, поиска этиопатогенетической терапии, способной оказать симпатолитический эффект. Более детальное изучение показателей ВСП у новорождённых определило дополнительный набор участников с делением на группы в зависимости от нозологической стратификации и направлений интенсивной терапии. Группа 1 – 104 участника соматического профиля; группа 2 – 119 участников хирургического профиля.

В группе 1 отмечено значимое снижение уровня лейкоцитов на всех этапах ($\chi^2 = 36$, $p = 0,000$) без динамики С-реактивного белка. В группе 2 гуморальный ответ проявился значимым снижением лейкоцитоза и пиком С-реактивного белка на 3-и сутки послеоперационного периода (Таблица 24). При поступлении в хирургической группе был отмечен повышенный уровень лейкоцитов с существенным изменением в динамике: уровень лейкоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 35 детей. К 7-м суткам нарастание показателя было отмечено у 16 больных (13 %). Уровень С-реактивного белка отсрочено повышался через 2–3 дня послеоперационного периода с регрессом к 7-м суткам.

Таблица 24 – Показатели воспалительной реакции в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1	15 (11,6; 20,0)	20,2 (12; 26)	0,012
	2	—	16 (12, 19)*	—
	3	13 (10; 16)**	13 (10; 20)	0,124
	4	11 (9,6; 13,0)***	13,4 (10,6; 17,0)***	0,000
С-реактивный белок, мг/л	1	4 (1,3; 21,0)	1,6 (0,4; 3,5)	0,000
	2	—	7,3 (2; 45)*	—
	3	4 (1,8; 14,5)	11,7 (3,2; 68,0)	0,000
	4	3,6 (2; 14)	5,6 (2,5; 22,0)***	0,024
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, p < 0,05.				

В группе 1 антитромбин-III значимо достиг к 4-му этапу исходных значений: ($\chi^2 = 23$, p = 0,000), концентрация Д-димера в плазме крови значимо снизилась к 7-м суткам ($\chi^2 = 77$, p = 0,000), уровень тромбоцитов находился в пределах нормальных значений. Послеоперационный период характеризовался повышенными показателями активности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели гемостаза в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1	269 (215; 342)	273 (229; 344)	0,434
	2		251 (204; 350)*	—
	3	279 (202; 365)	293 (205; 377)**	0,550
	4	268 (218; 305)	331 (243; 391)	0,000
Антитромбин-III, %	1	58 (43; 69)	62 (51; 71)	0,136
	2	—	55 (36; 67)*	—
	3	47 (42; 62)	42 (39; 53)	0,200
	4	58 (46; 71)***	47 (39; 58)	0,170

Продолжение таблицы 25

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Д-димер, нг/мл	1	1 640 (840; 2 350)	1345 (680; 1 710)	0,223
	2	—	3 400 (2 380; 4 000)*	—
	3	1 195 (845; 2 000)	4 000 (2 400; 4 000)**	0,000
	4	705 (320; 1 060)***	3 300 (1 340; 4 000)***	0,000
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона; $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона; $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

В группе 1 на фоне закрытия фетальных коммуникаций и благоприятного течения РДС, внутриутробной пневмонии к 7-м суткам показатели кислородного статуса отражали клинически значимое разрешение шунта «справа–налево»: снижение респираторной поддержки от 90 % до 25 % пациентов (Таблица 26). Динамика показателей сопоставима с группой 2, со значимым смещением кривой диссоциации HbO_2 влево в первые сутки послеоперационного периода. В клинических условиях показатель насыщения центральной венозной крови O_2 ($ScvO_2$, %) расценивали как «функциональный» аналог показателя сатурации смешанной венозной крови. В группе 1 показатель на 1-м и 3-м этапах значительно выше нормальных значений, к 4-му этапу – у 73 % пациентов находился в допустимом интервале. В группе 2 значимое снижение $ScvO_2$ отмечено в послеоперационном периоде, что сопряжено с уменьшением доставки O_2 на фоне нарастания анемии. Восстановление показателя определено к 4-му этапу. В группах гемотрансфузии были проведены в 22 % и 27 % случаев соответственно. В обеих группах точка P50 была смещена влево, отражая повышенное сродство гемоглобина к кислороду. Показатель P50 и индекс оксигенации к 7-м суткам стабилизированы, динамика маркеров метаболического статуса в пределах возрастных значений сопоставима в группах.

Таблица 26 – Показатели кислородного статуса в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Fi O ₂ , %	1	35 (25; 47)	27 (21; 40)	0,000
	2	—	30 (21; 40)*	—
	3	25 (21; 30)**	25 (21; 30)**	0,860
	4	21 (21; 21)***	21 (21; 21)***	0,142
Насыщение центральной венозной крови O ₂ , %	1	83 (77; 88)	81 (75; 84)	0,058
	2	—	80 (73; 86)**	—
	3	80 (74; 85)	77 (72; 82)	0,037
	4	76 (72; 79)***	76 (73; 79)	0,363
SpO ₂ /FiO ₂ , у. е.	1	282 (200; 322)	353 (247; 451)	0,003
	2	—	300 (247; 402)*	—
	3	396 (326; 471)**	391 (330; 471)**	0,890
	4	471 (461; 471)**	471 (461; 471)**	0,890
P50, мм рт. ст.	1	23 (21; 25)	23 (21; 25)	0,900
	2	—	23 (21; 26)	—
	3	22 (21; 24)**	23 (22; 24)**	0,011
	4	24 (23; 25)***	24 (22; 26)***	0,254
Коэффициент экстракции O ₂ , усл. ед.	1	15 (10; 22)	18 (15; 24)	0,041
	2	—	19 (13; 26)	—
	3	19 (14; 25)	22 (16; 27)**	0,038
	4	23 (20; 27)***	22 (19; 26)	0,429
Гемоглобин, г/л	1	166 (144; 184)	184 (172; 197)	0,000
	2	—	159 (139; 177)*	—
	3	161 (142; 189)	153 (135; 171)**	0,003
	4	153 (138; 167)***	143 (133; 156)***	0,025
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, p < 0,05.				

В обеих группах показатели кислотно-основного состояния значимо не отличались и не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 27).

Таблица 27 – Показатели метаболического статуса в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Лактат, ммоль/л	1	2,9 (2,1; 4,3)	2,8 (1,8; 3,9)	0,369
	2	—	2,2 (1,5; 3,3)*	—
	3	1,8 (1,4; 2,7)**	1,8 (1,3; 2,2)**	0,194
	4	1,9 (1,6; 2,2)	1,6 (1,3; 2,2)	0,048
pH, усл. ед.	1	7,34 (7,29; 7,39)	7,38 (7,29; 7,40)	0,097
	2	—	7,37 (7,33; 7,43)*	—
	3	7,37 (7,35; 7,40)**	7,34 (7,3; 7,4)**	0,000
	4	7,36 (7,34; 7,39)	7,36 (7,33; 7,39)	0,559
BE, ммоль/л	1	-5,2 (-7,3; -2,9)	-5 (-7,2; -3,3)	0,758
	2	—	-3,1 (-5,3; -1,6)*	—
	3	-3,2 (5; 1)**	-1,6 (-4,3; 1,5)**	0,121
	4	-1 (-2,6; 2,0)***	0,6 (-3; 2)***	0,552
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Показатель лактатемии соответствовал принятой для новорождённых норме на этапах исследования со значимым снижением по критерию Уилкоксона ко второму этапу ($p = 0,001$). Умеренная гиперлактатемия характерна для первичной адаптации к внеутробной жизни, но в трёх неблагоприятных исходах её значения в первые сутки превышали 4,5 ммоль/л, с дальнейшим ростом при нестабильности витальных функций. Показатели азотистого баланса значимо отличались с третьих суток (рост мочевины и снижение мочевой кислоты) (Таблица 28). При поступлении критической гипогликемии (менее 2,2 ммоль/л) не отмечено, на фоне инициализации питания (преимущественно ПЭП) показатели гликемии в пределах нормальных значений, отмечен достоверный, но клинически незначимый рост гликозилированного Hb к 4-му этапу. Потребности в инфузии инсулина не было. При поступлении у новорождённых группы 2 концентрация альбумина была значительно выше, чем в группе 1, к этапу 2 показатель значимо снизился, сохраняя значимость отличия от группы 1 до конца 7-х суток.

Таблица 28 – Показатели нутритивного статуса в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Альбумин, г/л	1	30 (27; 32)	33 (30; 35)	0,000
	2	—	30 (26; 32)*	—
	3	30 (28; 33)	30 (27; 33)	0,95
	4	31 (29; 32)	32 (29; 33)***	0,053
Глюкоза, ммоль/л	1	3 (2,8; 4,1)	3,3 (2,9; 4)	0,158
	2	—	3,7 (3,3; 4,6)*	—
	3	4 (3,3; 4,9)**	4,2 (3,9; 4,8)**	0,039
	4	4,5 (4,2; 4,9)***	4,3 (4,0; 4,6)	0,011
Мочевина, ммоль/л	1	4,8 (3,3; 7,9)	4,5 (3,4; 6,0)	0,127
	2	—	5,3 (3,5; 6,4)*	—
	3	6 (4,7; 7,5)**	6,1 (4,4; 8,3)**	0,027
	4	6 (5,0; 7,5)	6,7 (5,1; 8,3)***	0,470
Мочевая кислота, мкмоль/л	1	274 (206; 394)	234 (154; 310)	0,040
	2	—	246 (172; 354)	—
	3	177 (148; 267)**	154 (120; 247)**	0,027
	4	127 (103; 167)***	116 (103; 145)***	0,470
Ca ²⁺ , ммоль/л	1	1 (0,8; 1,1)	1,1 (0,9; 1,2)	0,003
	2	—	1,1 (0,9; 1,3)	—
	3	1,2 (1,0; 1,4)**	1,2 (1,1; 1,4)**	0,128
	4	1,3 (1,1; 1,4)***	1,3 (1,3; 1,4)***	0,010
K ⁺ , ммоль/л	1	4 (3,8; 4,5)	4,2 (3,8; 4,7)	0,164
	2	—	4 (3,7; 4,6)	—
	3	4,2 (3,8; 4,5)	4,4 (3,8; 4,6)	0,155
	4	4,2 (3,9; 4,6)	4,4 (4,1; 4,7)***	0,000
Гликозилированный Нв, %	1	2,6 (2,5; 2,8)	2,6 (2,5; 2,7)	0,690
	2	—	2,7 (2,5; 2,9)*	—
	3	2,7 (2,6; 2,9)**	2,8 (2,6; 3,0)**	0,020
	4	2,9 (2,7; 3,0)***	3 (2,9; 3,4)***	0,010

Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, p < 0,05.

Показатели гемодинамики в группах сопоставимы, интервал изменений в пределах возрастных границ. В группе 2 на 3-и сутки послеоперационного периода САД выше, чем у новорождённых с соматической патологией (Таблица 29). При поступлении индекс перфузии и онкотическое давление в хирургической группе выше, в послеоперационном периоде значимость утрачена.

Таблица 29 – Неинвазивные показатели гемодинамики в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
ЧСС, уд. в мин.	1	134 (127; 144)	136 (127; 144)	0,494
	2	—	132 (126; 142)*	—
	3	136 (129; 143)	137 (132; 144)	0,220
	4	136 (132; 139)	138 (134; 145)	0,320
САД, мм рт. ст.	1	55 (50; 57)	53 (47; 58)	0,198
	2	—	51 (47; 56)	—
	3	53 (50; 56)	56 (53; 59)	0,020
	4	55 (52; 58)	55 (52; 59)	0,540
ПД, мм рт. ст.	1	31 (28; 35)	33 (28; 35)	0,248
	2	—	31 (29; 35)	—
	3	32 (30; 37)	33 (29; 35)	0,220
	4	33 (28; 36)	34 (31; 36)	0,350
Индекс перфузии, усл. ед.	1	1,75 (1,25; 2)	2 (1,5; 2)	0,016
	2	—	1,75 (1,25; 2)*	—
	3	2 (1,5; 2,4)**	2 (1,5; 2,25)**	0,880
	4	2,25 (2; 2,5)***	2,25 (2; 2,5)***	0,650
КОД, мм рт. ст.	1	13 (12; 15)	15 (13; 17)	0,000
	2	—	13 (11; 14)*	—
	3	13 (12; 14)	13 (12; 15)**	0,514
	4	14 (13; 15)	14 (13; 16)***	0,117
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Значимых межгрупповых отличий концентрации тропонина Т не выявлено (Таблица 30). К 4-му этапу исследования в обеих группах установлено значимое снижение этого показателя (соматическая $\chi^2 = 24,1$ и хирургическая $\chi^2 = 19,1$, $p = 0,0001$). Операционный стресс определил значимый рост показателя в первые сутки. Отмечено увеличение концентрации NT-proBNP с пиком на 3-и сутки послеоперационного периода в хирургической группе ($Z = 2,6$, $p = 0,011$). В соматической группе выявлено значимое снижение показателя на этапах. К 4-му этапу исследования концентрация маркера снизилась в сравнении с этапом поступления в обеих группах (в соматической – $\chi^2 = 24,4$; $p = 0,0001$, в хирургической – $\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$). Схожая динамика выявлена у показателя креатинкиназы МВ: регресс на всех этапах в соматической группе (критерии Уилкоксона, χ^2 Фридмана, $p = 0,0001$), а в хирургической – значимый рост в первые сутки после операции (критерий Уилкоксона, $Z = 2,7$, $p = 0,006$) с более медленным снижением к 7-м суткам, что определило различия в межгрупповом сравнении на этапах 3 и 4. Трактовка альбуминурии соответствовала общепринятым диагностическим значениям: микроальбуминурия – 20–200 мг/л, протеинурия – более 200 мг/л, норма – менее 20 мг/л. Креатининурию оценивали по границе 1,8 мг/дл. В группе 1 значимый рост альбуминурии в первые сутки послеоперационного периода был ассоциирован с микроальбуминурией ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,042$) и оказал влияние на рост соотношения альбумин / креатинин при допустимых значениях креатининурии. Шансы ренальной потери альбумина в хирургической группе в 3,1 раза выше, чем в соматической группе (OR 3,1; 95 % CI 1,7; 39). На фоне интенсивной терапии пациентов в группах к 7-м суткам показатели креатинина и альбумина крови и мочи не выходили за пределы нормы, более высокие показатели сохранялись у новорождённых с хирургической патологией. Концентрация альбумина в крови в соматической группе оказалась ниже за счет гемодилюции, в дальнейшем показатели были идентичными на этапах.

Таблица 30 – Показатели кардиоренальной дисфункции в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Тропонин Т, нг/мл	1	0,1 (0,06; 0,16)	0,08 (0,05; 0,10)	0,164
	2	—	0,1 (0,07; 0,20)*	—
	3	0,06 (0,05; 0,10)**	0,08 (0,06; 0,10)**	0,185
	4	0,04 (0,04; 0,05)***	0,04 (0,04; 0,06)***	0,366
NT-proBNP, пг/мл	1	8 307 (3 600; 9 000)	4 710 (3 400; 6 989)	0,004
	2	—	7 640 (4 100; 9 000)*	—
	3	3 170 (2 145; 6 408)**	7 987 (3 823; 9 100)	0,000
	4	2 100 (1 210; 4 263)***	4 381 (2 470; 6 770)***	0,000
Креатинкиназа МВ, нг/мл	1	6,8 (4,3; 10,4)	5,6 (4,4; 9,1)	0,826
	2	—	8,4 (5,4; 11,7)*	—
	3	3,84 (2,3; 5,4)**	6,1 (4,30; 7,95)**	0,000
	4	2,4 (2,0; 4,2)***	4,3 (2,8; 6,7)***	0,000
Миоглобин, нг/мл	1	57 (41; 83)	49 (39; 74)	0,045
	2	—	94 (59; 112)*	—
	3	32 (30; 54)**	38 (30; 62)**	0,370
	4	30 (30; 30)***	30 (30; 39)***	0,073
Креатинин сыв., мкмоль/л	1	78 (68; 98)	72 (59; 87)	0,009
	2	—	73 (58; 86)	—
	3	69 (61; 84)**	58 (49; 66)**	0,000
	4	61 (51; 71)***	51 (41; 63)***	0,000
Креатинин мочи, ммоль/л	1	3,4 (1,8; 5,9)	1,7 (1,4; 2,6)	0,000
	2	—	2,2 (1,3; 3,2)*	—
	3	2 (1,5; 3,3)**	1,5 (1,3; 2,0)**	0,000
	4	1,3 (1,3; 1,7)***	1,3 (1,3; 1,5)***	0,593
Альбумин мочи, мг/л	1	32 (17; 78)	21 (12,8; 65,0)	0,008
	2	—	60 (24,8; 106,0)*	—
	3	21 (13; 41)**	38,2 (7,8; 89)**	0,113
	4	7,8 (5; 22)***	15,6 (5; 44)***	0,030

Продолжение таблицы 30

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль	1	11,6 (6,2; 20,6)	11,6 (5,2; 25,3)	0,745
	2	—	23 (11; 47)*	—
	3	10 (5; 15)	15,6 (3,9; 39,9)	0,006
	4	5,7 (3,8; 10)***	7,8 (3,8; 23,8)***	0,024
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Приоритет гемодинамической поддержки для достижения целевых гемодинамических показателей подтвержден отсутствием значимых отличий в функции левого желудочка ($p = 0,49$, $p = 0,148$) на этапах исследования. Наличие легочной гипертензии ($p = 0,001$) в комплексе с гиперлактатемией и гипоксемией (левостороннее смещение показателя P50) ($p = 0,000$ и $p = 0,036$ соответственно) в основной группе соответствовало срокам функционирования фетальных коммуникаций и дезадаптации системы кровообращения при критических состояниях (Таблица 31). Количественная оценка размеров правого предсердия сопоставима, без динамики на этапах. Внутренние размеры левого желудочка: конечный диастолический размер значительно уменьшился в первой группе к 3-м суткам (критерий Уилкоксона $Z = 3,8$, $p = 0,004$), во второй группе – без динамики; разница по конечному систолическому размеру определила значимость отличий в группах на этапе 3. Показатель ударного объема и его расчетные индексы снизились на этапах в группе 1. УО и ИУО в послеоперационном периоде без динамики, разница выявлена на 7-е сутки. Скоростные характеристики мозгового кровотока на этапах исследования находились в пределах нормальных значений в двух группах, значимо выше при поступлении в группе 1.

Таблица 31 – Линейные, объёмные, скоростные показатели эхокардиографии в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
ДЛА, мм рт. ст.	1	35 (25; 42)	27 (24; 34)	0,001
	2	—	27 (24; 35)	—
	3	30 (25; 36)**	30 (25; 32)	0,326
	4	27 (25; 32)	27 (25; 31)	0,917
ФВ ЛЖ, %	1	76 (73; 80)	77 (73; 80)	0,890
	2	—	76 (73; 78)	—
	3	77 (74; 79)**	75 (73; 80)	0,490
	4	74 (71; 78)	76 (73; 80)	0,148
ФУ ЛЖ, %	1	41 (39; 44)	41 (39; 45)	0,570
	2	—	41 (38; 43)	—
	3	41 (39; 44)	41 (40; 45)	0,320
	4	40 (39; 42)***	41 (40; 45)	0,043
ПП, см	1	1,3 (1,1; 1,5)	1,3 (1,2; 1,4)	0,480
	2	—	1,3 (1,3; 1,5)	—
	3	1,4 (1,26; 1,60)	1,4 (1,3; 1,5)	0,610
	4	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,3; 1,4)	0,570
ПП, см	1	1,4 (1,2; 1,5)	1,4 (1,3; 1,5)	0,270
	2	—	1,4 (1,3; 1,5)	—
	3	1,4 (1,26; 1,60)	1,4 (1,3; 1,5)	0,290
	4	1,4 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,4)	0,330
КДР, см	1	1,6 (1,46; 1,80)	1,7 (1,5; 1,8)	0,136
	2	—	1,7 (1,5; 1,9)	—
	3	1,5 (1,4; 1,6)**	1,6 (1,5; 1,8)	0,002
	4	1,45 (1,4; 1,5)	1,6 (1,43; 1,70)	0,002
КСР, см	1	1,0 (0,88; 1,10)	0,95 (0,9; 1,1)	0,570
	2	—	1,0 (0,9; 1,1)	—
	3	0,90 (0,89; 1,20)	1,0 (0,9; 1,1)	0,034
	4	0,97 (0,88; 1,10)	1,0 (0,9; 1,1)	0,314

Продолжение таблицы 31

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
УО, мл	1	6,8 (6; 8)	6,3 (5; 8)	0,214
	2	—	8,0 (6,3; 9,0)*	—
	3	8 (7; 9)**	7,0 (6,5; 8,5)	0,560
	4	7 (6; 7)***	7,0 (5,5; 8,0)***	0,239
ИУО, мл/м ²	1	34 (30; 41)	32 (26; 37)	0,027
	2	—	41 (30; 46)*	—
	3	42 (34; 45)**	40 (32; 44)	0,800
	4	33 (28; 38)***	33 (27; 38)***	0,910
ИУР, мл × мм рт. ст./м ²	1	1 753 (1 521; 2 204)	1 822 (1 377; 2 220)	0,384
	2	—	2 197 (1 757; 2 498)*	—
	3	2 137 (1 612; 2 531)**	2 223 (1 876; 2 617)**	0,659
	4	1 857 (1 576; 2 288)***	1 886 (1 507; 2 189)***	0,889
СИ, л/мин/м ²	1	4,7 (4,0; 5,9)	4,3 (3,2; 5,3)	0,001
	2	—	5,4 (4,2; 6,0)*	—
	3	5,3 (4,3; 6,4)**	5,6 (4,3; 6,3)**	0,980
	4	4,5 (3,7; 5,1)***	4,6 (3,7; 5,3)***	0,606
НСГ Индекс резистентности ПМА, см/сек	1	0,7 (0,64; 0,79)	0,69 (0,62; 0,74)	0,022
	2	—	0,7 (0,65; 0,76)	—
	3	0,7 (0,67; 0,80)	0,7 (0,68; 0,75)	0,517
	4	0,7 (0,62; 0,70)	0,7 (0,61; 0,73)	0,560
НСГ Индекс резистентности в базиллярной артерии, см/сек	1	0,71 (0,67; 0,79)	0,7 (0,63; 0,72)	0,005
	2	—	0,7 (0,65; 0,72)	—
	3	0,7 (0,67; 0,80)	0,7 (0,70; 0,75)	0,670
	4	0,73 (0,62; 0,80)	0,75 (0,67; 0,79)	0,700
НСГ В вене Галена, см/сек	1	5,2 (4,2; 8,0)	5,3 (4,4; 7,0)	0,621
	2	—	5,3 (4,1; 6,8)	—
	3	5,2 (4,9; 6,5)	5,4 (4,8; 7,0)	0,690
	4	5,4 (4,9; 6,7)	5,4 (4,6; 7,3)	0,640
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, p < 0,05; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, p < 0,05.				

Индексы и показатели статистического анализа уровня активности АНС сопоставимы в двух группах, динамика к 7-м суткам однонаправленная. ИН и его производные в первые сутки послеоперационного периода значительно возрастали с постепенным снижением на этапах. Схожая динамика характерна для данных геометрического метода исследования КИГ (Таблицы 32 и 33).

Таблица 32 – Результаты статистического анализа кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
RR, мс	1	408 (390; 447)	401 (378; 498)	0,700
	2	—	417 (390; 456)*	—
	3	438 (393; 461)	438 (395; 466)	0,973
	4	438 (385; 489)	442 (425; 490)	0,110
ИН, усл. ед.	1	1 823 (882; 2 921)	1 988 (989; 2 413)	0,800
	2	—	2 510 (1 410; 2 920)*	—
	3	940 (591; 1 766)**	898 (607; 1 804)**	0,773
	4	366 (297; 713)***	379 (294; 607)***	0,868
ИВР, усл. ед.	1	1 328 (858; 2 217)	1 588 (944; 2 091)	0,935
	2	—	1971 (1021; 2337)*	—
	3	814 (512; 1 438)**	858 (522; 1 528)**	0,542
	4	322 (251; 564) ***	352 (246; 530) ***	0,949
ПАПР, усл. ед.	1	210 (158; 226)	181 (161; 207)	0,751
	2	—	205 (163; 226)*	—
	3	172 (140; 209)**	182 (137; 214)**	0,551
	4	137 (125; 180)***	143 (115; 171)***	0,712
ВПР, усл. ед.	1	39 (27; 68)	37 (29; 45)	0,565
	2	—	42 (26; 55)*	—
	3	27 (18; 38) **	25 (18; 39) **	0,757
	4	12,0 (9,5; 21,6) ***	13,6 (8,9; 17,7) ***	0,812
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Таблица 33 – Результаты геометрического метода кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
Mo, мс	1	425 (375; 450)	425 (375; 475)	0,840
	2	—	425 (375; 475)	—
	3	425 (375; 475)**	425 (375; 475)	0,750
	4	425 (375; 475)	425 (425; 475)***	0,150
aMo, %	1	83 (65; 96)	78 (66; 91)	0,380
	2	—	87 (69; 96)*	—
	3	73 (64; 86)**	75 (65; 91)**	0,260
	4	64 (58; 73)***	65 (58; 69)***	0,880
BAP, мс	1	64 (37; 89)	65 (47; 89)	0,680
	2	—	57 (43; 90)*	—
	3	84 (57; 123)**	85 (58; 134)**	0,680
	4	173 (112; 233)***	151 (120; 242)***	0,980
NN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,920
	2	—	0 (0; 0)	—
	3	0 (0; 1)	0 (0; 1)**	0,720
	4	2 (0; 10)***	0 (0; 5)***	0,780
PNN50	1	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,920
	2	—	0 (0; 0)	—
	3	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,2)**	0,720
	4	0,4 (0; 2)***	0,4 (0; 1)***	0,780
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Значимая ($p = 0,016$) разнонаправленная динамика отмечена в мощности высокочастотного компонента, что подтверждено интегральным показателем симпатовагального баланса (LF / HF). В первые сутки послеоперационного периода выявлено значимое изменение спектрального состава (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты частотного анализа кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования

Показатели	Этап	Группа 1	Группа 2	p
HF, %	1	22 (16; 28)	25 (20; 30)	0,016
	2	—	21 (17; 27)*	—
	3	24 (19; 30)**	22 (17; 29)**	0,255
	4	22 (19; 29)	23 (19,5; 28,7)	0,903
LF, %	1	29,8 (24; 35)	30 (24; 37)	0,666
	2	—	32 (25; 38)*	—
	3	29,7 (24; 36)	29 (24; 34)	0,522
	4	34,4 (30,2; 37,2)	34 (30; 40,7)***	0,129
VLF, %	1	17 (13; 22)	16 (13; 20)	0,763
	2	—	15 (14; 23)*	—
	3	15 (13; 20)	17 (12; 21)**	0,525
	4	16,5 (13; 21)	14 (12; 19)	0,196
IC, усл. ед.	1	2,8 (2,35; 4,00)	3 (2,6; 4,2)	0,958
	2	--	2,8 (2,4; 4,1)	--
	3	3,5 (2,7; 4,87)	3 (2,3; 4,5)	0,095
	4	3,2 (2,8; 4,5)	3,8 (2,7; 5,5)***	0,347
LF / HF, усл. ед.	1	1,35 (1,0; 1,7)	1,4 (1,2; 1,8)	0,030
	2	—	1,45 (1,3; 1,8)	—
	3	1,3 (0,9; 1,6)	1,35 (0,9; 1,7)**	0,631
	4	1,5 (0,9; 1,7)	1,4 (1,20; 1,85)	0,377
Примечание: * – значимое отличие этапов 1-2 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; ** – значимое отличие этапов 2-3 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$; *** – значимое отличие этапов 3-4 Критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.				

Более детальное изучение показателей ВСР потребовало перераспределения новорождённых в зависимости от особенностей интенсивной терапии.

5.2. Сравнительный анализ показателей variability сердечного ритма у новорождённых в зависимости от объёма интенсивной терапии

В зависимости от сочетания компонентов интенсивной терапии, направленной на замещение внешнего дыхания и гемодинамики, все новорождённые распределены в три группы с регистрацией показателей на прежних этапах исследования и демонстрацией изменения потребности в выделенных классах интенсивной терапии на момент поступления: группа А – 62 человека; группа В – 115 человек; группа С – 46 человек (Таблица 35).

Таблица 35 – Группы новорождённых в зависимости от интенсивности терапии на этапах исследования

Этап	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)
1	62	115	46
2	46	128	49
3	119	89	15
4	204	15	4

Потребность в респираторной поддержке возрастала на этапе 2 за счет новорождённых после хирургического лечения. Доля пациентов с нестабильными показателями гемодинамики сопоставима на первые сутки со снижением на последующих этапах. В зависимости от сочетания объёмов интенсивной терапии проведен сравнительный межгрупповой анализ показателей ВРС у новорождённых без учета нозологической принадлежности на этапах исследования (Таблица 36).

Таблица 36 – Показатели ВСП в зависимости от потребности в респираторной и вазоактивной терапии у новорождённых на этапах исследования

Этап	Показатель	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)	Этап-этап	р
1	ИН	1 100 (660; 2 120)	2 290 (1 260; 2 880)	2 270 (1 780; 2 730)	1-2	0,000
					1-3	0,000
					1-2-3	0,000
	аМо	79 (59; 89)	89 (90; 98)	83 (64; 97)	1-2	0,000
					1-2-3	0,001
	ВАР	84 (58; 112)	50 (39; 75)	50 (31; 75)	3-1	0,000
					2-1	0,000
1-2-3					0,000	
ПАПР	184 (130; 230)	215 (190; 240)	200 (170; 220)	1-2	0,004	
				1-2-3	0,004	
LF	32 (26; 38)	30 (26; 34)	26 (22; 33)	3-2	0,006	
				3-1	0,001	
1-2-3	0,001					
HF	20 (16; 23)	23 (19; 28)	18 (16; 28)	1-2-3	0,036	
2	ИН	810 (670; 1 830)	2 080 (1 100; 2 700)	2 300 (1 300; 2 900)	1-2	0,000
					1-3	0,000
					1-2-3	0,000
аМо	77 (56; 83)	83 (80; 87)	79 (61; 87)	1-2	0,000	
				1-2-3	0,001	
САД	56 (50; 60)	52 (49; 56)	50 (48; 55)	3-1	0,014	
				1-2-3	0,017	
3	ИН	1 142 (700; 2 130)	2 130 (1 190; 2 740)	2 280 (1 990; 2 540)	1-2	0,012
					1-2-3	0,011
	ВАР	181 (126; 246)	170 (114; 241)	152 (65; 406)	2-1	0,008
					3-1	0,039
САД	54 (51; 58)	55 (52; 58)	53 (48; 54)	1-2-3	0,021	
				3-2	0,023	
1-2-3	0,026					

Продолжение таблицы 36

Этап	Показатель	Группа А (без ИВЛ, без ВАП)	Группа В (с ИВЛ, без ВАП)	Группа С (с ИВЛ, с ВАП)	Этап-этап	p
4	ЧСС	131 (123; 139)	135 (129; 146)	150 (142; 155)	1-2	0,028
					1-3	0,001
					1-2-3	0,001
	Мо	475 (425; 525)	425 (425; 475)	375 (375; 425)	3-1	0,007
					1-2-3	0,010
	аМо	62 (55; 75)	64 (58; 69)	79 (61; 89)	1-2	0,025
					1-2-3	0,022
	ПАПР	137 (115; 179)	138 (125; 180)	204 (150; 250)	1-2	0,010
1-2-3					0,011	
Примечание: p – критерий значимости Краскела – Уоллиса с поправкой Бофферони для $p < 0,05$; ИН – индекс напряжения, аМо – амплитуда моды, Мо – мода, ВАП – вариационный размах, ПАПР – показатель активности регуляторных процессов, LF – мощность спектра низкочастотного компонента, HF – мощность спектра высокочастотного компонента, САД – среднее артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.						

В группах новорождённых, которым требовалось проведение инвазивной респираторной поддержки, и пациентов без ИВЛ не обнаружено значимых отличий в спектральном анализе при сохраненном соотношении волн LF / HF > 0. Вазоактивная терапия не явилась определяющим аспектом в изменении ранее выявленных характеристик. Обращало внимание изменение соотношения LF / HF в группе с ВАП менее 0, что соответствовало росту мощности спектра высоких частот.

РЕЗЮМЕ

Полученные результаты показали, что новорождённые после хирургического вмешательства демонстрировали клиническую картину несоответствия стабильности рутинных показателей гемодинамики с уровнем симпатикотонии. В первые–вторые сутки жизни период гемодинамической

перестройки характеризовался работой миокарда в условиях сниженной преднагрузки (высокое сосудистое сопротивление в легочных артериях) против высокой постнагрузки (шунтирование крови справа налево). При сниженной растяжимости миокарда сердечный выброс поддерживался за счёт тахикардии в условиях симпатотонии. Физиологически данное состояние интерпретировалось как «реакция защиты», ноцицептивные волокна депрессорного типа рефлекторно оказывали сдерживающее влияние на симпатическую систему. Симпатикотония и изменения спектрального фона сердечного ритма у новорождённых с сердечно-легочной недостаточностью отражали снижение variability ритма и напряженность регуляторных систем с возможным срывом адаптации.

ГЛАВА 6 АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ, РЕГРЕССИОННЫХ СВЯЗЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У НОВОРОЖДЁННЫХ

6.1 Выявление взаимосвязей между показателями вариабельности сердечного ритма и клинико-лабораторными данными в группах на этапах

С целью определения значимых линейных взаимосвязей между количественными переменными ($p > 0,7$) и сокращения числа переменных был использован факторный анализ. Выделены 4 компоненты в модели, указана мера адекватности выборки Кайзера – Майера – Олкина (КМО). Наибольший вклад в дисперсию на всех этапах представлен 1 компонентой. В Таблице 37 представлены данные после группировки показателей на этапах в группе 2 (хирургической). Связь между показателями креатинкиназы МВ и миоглобина прямая, значимо тесная, объяснялась временем кинетики маркеров и специфичностью к повреждению миоцитов. Изофермент КК-МВ высокоспецифичен для повреждения сердечной мышцы, через 3–4 часа от начала ишемии активность росла, через 10–12 достигала максимума. Диагностического значения миоглобин достигал через 4 часа после эпизода ишемии, хирургическая травматизация тканей объясняла отсутствие утраты значимости на этапах. Устойчивая однонаправленная связь индекса напряжения с концентрацией пептида NT-proBNP выявлена на первых трех этапах: после хирургического лечения связь усилилась, абсолютные значения показателей стали выше. С этапа 2 к этапу 3 приобрела значение связь показателей снижения онкотического давления за счет усиления белковых потерь, повышения гломерулярной утечки на фоне волемической перегрузки (значимая сопряженность показателей конечного диастолического размера и ударного объёма ЛЖ) в 1 компоненте. На третьи сутки повышение индекса экстракции кислорода и P50 при росте сердечного индекса и уровня симпатикотонии отражали дисбаланс доставки и потребления кислорода тканями у новорождённых с высокими энергетическими затратами и

расстройством микроциркуляции. Гемодилюция, фетальный гемоглобин, болевой компонент, увеличение работы внешнего дыхания (перевод на спонтанное дыхание) усугубляли тканевую гипоксию. Разрешение адренергии к 7-м суткам, наращивание объёмов парентеральной субстратной нагрузки способствовали достижению эуликемического состояния. Снижение ударного объёма ЛЖ сопряжено с ростом Тр-Т в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 37 – Повернутая матрица компонент факторного анализа в хирургической группе на этапах

Этап	Повернутая матрица компонент				
	Количество компонент	1	2	3	4
1	Креатинкиназа МВ, нг/мл	0,914*	—	—	—
	Миоглобин, нг/мл	0,912*	0,152	—	-0,172
	Индекс напряжения, усл. ед.	0,234	-0,709*	0,127	0,101
	NT-proBNP, пг/мл	-0,165	-0,702*	-0,221	—
	Лактат, ммоль/л	—	-0,192	0,793*	0,356
	Насыщение центральной венозной крови O ₂ , %	—	—	-0,747*	0,272
	Частота сердечных сокращений, уд. в мин.	—	-0,302	0,713*	0,202
	Тропонин Т, нг/мл	—	-0,101	—	0,731*
	КМО = 0,56, p = 0,000, совокупность дисперсии 65 %				
2	Миоглобин, нг/мл	0,815*	0,309	-0,115	0,164
	Индекс напряжения, усл. ед.	0,798*	-0,213	0,236	0,156
	NT-proBNP, пг/мл	0,766*	0,161	0,268	0,316
	Коллоидно-онкотическое давление, мм рт. ст.	-0,132	0,736*	-0,102	—
	Креатинкиназа МВ, нг/мл	0,253	0,705*	0,105	0,375
	Альбумин мочи, мг/л	—	—	0,858*	—
	Ударный объём, мл/кг	—	-0,201	0,116	-0,726*
	Тропонин Т, нг/мл	—	—	0,192	0,707*
КМО = 0,64, p = 0,000, совокупность дисперсии 66 %					
3	Конечный диастолический размер ЛЖ, см	0,984*	-0,003	0,043	-0,011
	Ударный объём, мл/кг	0,977*	0,042	0,048	-0,009
	Альбумин мочи, мг/л	0,047	0,739*	0,511	0,092

Продолжение таблицы 37

Этап	Повернутая матрица компонентов				
	Количество компонент	1	2	3	4
3	Индекс напряжения, усл. ед.	-0,283	0,712*	-0,183	-0,382
	NT-proBNP, пг/мл	0,131	0,703*	-0,206	0,059
	Коэффициент экстракции O ₂ , усл. ед.	0,064	-0,163	0,871*	-0,064
	P50, мм рт. ст.	0,054	-0,103	0,780*	-0,061
	Миоглобин, нг/мл	-0,048	—	-0,063	0,958*
	КМО = 0,61, p = 0,000, совокупность дисперсии 79 %				
4	Креатинкиназа МВ, нг/мл	0,856*	—	—	—
	Индекс перфузии, усл. ед.	-0,824*	—	-0,124	0,115
	Миоглобин, нг/мл	0,734*	0,106	—	0,323
	Коллоидно-онкотическое давление, мм рт. ст.	—	0,829*	—	0,110
	Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	—	0,758*	—	-0,215
	Индекс напряжения, усл. ед.	—	—	0,799*	—
	Гликемия, ммоль/л	-0,330	0,147	-0,702*	-0,191
	Тропонин Т, нг/мл	0,107	—	0,229	0,858*
	КМО = 0,6, p = 0,000, совокупность дисперсии 67 %				
Примечание: * – значение коэффициента корреляции показателей, входящих в компоненту.					

В таблице 38 представлены данные после группировки показателей на этапах в группе 1. Среднее артериальное давление отражало взаимодействие сердечного выброса и системного сосудистого сопротивления. На системном уровне высокие значения гематокрита сопряжены с ростом ОПСС и повышением среднего артериального и легочного давлений. Выявлена прямая корреляция показателей объёмной перегрузки и перенапряжения малого круга кровообращения (МКК).

Таблица 38 – Повернутая матрица компонент факторного анализа в соматической группе на этапах

Этап	Повернутая матрица компонент				
	Количество компонент	1	2	3	4
1	Гемоглобин, г/л	0,767*	—	—	—
	Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	0,750*	0,102	-0,242	-0,209
	HF, мс ² , %	0,237	0,757*	—	—
	Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	-0,167	0,729*	—	-0,152
	NT-proBNP, пг/мл	-0,131	0,707*	0,165	-0,160
	Ударный объём, мл/кг	0,145	0,280	-0,772*	0,350
	Тропонин Т, нг/мл	—	0,303	0,728*	0,276
	Индекс напряжения, усл. ед.	-0,273	0,231	0,704*	-0,347
	Миоглобин, нг/мл	0,222	—	—	0,795*
	Креатинкиназа МВ, нг/мл	-0,303	—	-0,104	0,793*
КМО = 0,59, p = 0,000, совокупность дисперсии 62 %					
3	Ударный объём, мл/кг	0,964*	0,087	0,049	-0,045
	Конечный диастолический размер ЛЖ, см	0,962*	0,101	0,065	-0,061
	Миоглобин, нг/мл	0,149	0,773*	-0,212	0,031
	Креатинкиназа МВ, нг/мл	0,072	0,731*	0,234	-0,157
	Коэффициент экстракции O ₂ , усл. ед.	0,138	-0,054	0,848*	-0,078
	LF, (мс ²) %	0,128	-0,454	-0,707*	-0,359
	Частота сердечных сокращений, уд. в мин.	-0,327	0,350	-0,702*	0,094
	NT-proBNP, пг/мл	0,019	0,093	-0,239	0,795*
	Индекс напряжения, усл. ед.	-0,151	-0,219	0,289	0,753*
КМО = 0,523, p = 0,000, совокупность дисперсии 71 %					
4	Креатинкиназа МВ, нг/мл	0,830*	0,204	—	—
	Гемоглобин, г/л	0,756*	-0,338	—	—
	Насыщение центральной венозной крови O ₂ , %	0,726*	—	-0,172	-0,531
	Альбумин мочи, мг/л	0,110	0,846*	-0,103	0,126
	Индекс напряжения, усл. ед.	-0,145	0,756*	0,177	-0,252

Продолжение таблицы 38

Этап	Повернутая матрица компонентов				
	Количество компонент	1	2	3	4
4	Тропонин Т, нг/мл	—	-0,193	0,882*	—
	NT-proBNP, пг/мл	—	0,270	0,875*	-0,129
	Миоглобин, нг/мл	-0,403	0,204	—	0,720*
	Ударный объём, мл/кг	0,221	-0,222	—	0,712*
	HF, мс ² , %	—	—	0,217	0,706*
КМО = 0,53, p = 0,000, совокупность дисперсии 74 %					
Примечание: * – значение коэффициента корреляции показателей, входящих в компоненту.					

Работа сердечной мышцы в условиях высокой постнагрузки низким ударным объёмом ЛЖ сопровождалась ростом специфических кардиомаркеров. Сильная прямая связь выявлена на 3-м этапе между линейным и объёмным показателями левого желудочка. Снижение доставки O₂ тканям вследствие отрицательного хронотропного эффекта и подавления активности барорегулятора компенсировалось повышением индекса экстракции O₂. Снижение фетальной формы гемоглобина (показателя кислородной емкости крови) к 4-му этапу исследования, восстановление респираторного паттерна с регрессом кислородной зависимости имели обратную связь с уровнем сатурации центральной венозной крови и повышением активности высокочастотных волн (восстановление спонтанного респираторного драйва). Снижение уровня симпатикотонии положительно влияло на динамику маркеров поражения миокарда.

6.2 Определение диагностической ценности показателей в группах на этапах

Методом ROC-анализа выполнены оценка прогностической способности показателей и сравнение их по эффективности, определен критический порог значений, влияющий на выбор первоочередных действий в интенсивной терапии.

Оценка качества классификаторов проведена для выявления их прогностической ценности для интенсификации протекции внешнего дыхания. При поступлении в соматической группе предсказательная ценность ИН высока: AUROC $0,851 \pm 0,052$, критическое пороговое значение ИН 1 130 усл. ед. (Se 71 %; Sp 83 %) до начала респираторной поддержки (Таблица 39). Ко второму этапу характеристики ROC-кривой ниже, без потери значимости. Изолированно значение сатурации центральной венозной крови на этапе 1 и соотношение альбуминурии к креатининурии на этапе 2 сопряжены с рисками роста дыхательной недостаточности и потребности замещения функции внешнего дыхания: $scvO_2$ равно или менее 55 % (Se 76 %; Sp 81 %), соотношение альбумина к креатинину в моче 6 мг/ммоль (Se 82 %; Sp 77,5 %).

В хирургической группе в первые сутки послеоперационного периода пороговым значением ИН, определяющим потребность в ИВЛ, было 1 900 усл. ед. (Se 71 %; Sp 78 %) и более. В сравнении с соматической группой классификаторы до и после операции имели более низкие характеристики ROC кривых.

Таблица 39 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в респираторной поддержке в первые трое суток

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,851*	0,052	0,000	0,750	0,952
		2	0,680	0,071	0,011	0,541	0,820
	насыщение центральной венозной крови O_2 , %	1	0,744*	0,057	0,000	0,632	0,856
		2	0,586	0,069	0,212	0,451	0,721
2	индекс напряжения, усл. ед.	2	0,778*	0,058	0,000	0,634	0,861

Продолжение таблицы 39

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
3	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,717*	0,053	0,000	0,583	0,791
		2	0,631	0,064	0,039	0,506	0,756
	соотношение альбумин / креатинин мочи, мг/ммоль	1	0,719*	0,050	0,000	0,620	0,817
		2	0,378	0,065	0,059	0,251	0,505

Примечание: * – AUROC \geq 0,7; группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.

Исходный уровень симпатикотонии и превалирование центрального контура регуляции сердечного ритма со значительными его колебаниями сопряжены с высоким риском перехода течения заболевания в стадию декомпенсации. Показатель ИН был изолированно оценен в первые сутки в группах в отношении риска потребности инфузии катехоламинов (Таблица 40).

Таблица 40 – Оценка зависимости риска инфузии катехоламинов в группах к концу первых суток

Индекс напряжения	Группа	Риск ВАП	
		Абс.	%
1 000	1	6	6,5 ± 2,6
	2	6	7,7 ± 3,0
2 000	1	13	17,1 ± 4,4
	2	32	42,5 ± 7,1
3 000	1	17	26,9 ± 6,0
	2	35	69,0 ± 11,9
4 000	1	19	34,0 ± 7,2
4 500	1	26	68,2 ± 9,6
7 000	1	37	100

Риск потребности в инфузии в первые сутки значительно увеличился с ростом ИН. Оцененный с помощью таблицы дожития риск наращивания дозы

вазопрессорных (инотропных) препаратов по достижению значений ИН в хирургической группе более 3 000 усл. ед. (медиана 3 283 усл. ед.) составил $69 \% \pm 11,9 \%$, в соматической группе – более 4 000 усл. ед. (медиана 4 467 усл. ед.) составил $68,2 \% \pm 9,6 \%$. Наибольший рост потребности медикаментозной стабилизации гемодинамики отмечен в интервале значений ИН от 1 000 до 2 000 усл. ед.

Обнаружена значимость ИН в качестве ориентира инициации вазопрессорной поддержки при высокой AUROC в хирургической группе. При значениях индекса более 2 280 усл. ед. (Se 72 %; Sp 69 %) и появлении альбумина в моче более 35,7 мг/л (Se 70 %; Sp 71 %) требовалось подключение ВАП (Таблица 41). На 3-м этапе исследования характеристики точек отсечения были выше: альбуминурия 34,4 мг/л (Se 87 %; Sp 74 %). Прогностическая способность определена у маркеров кардиореспираторной дисфункции тропонина Т и коэффициента экстракции кислорода, пороговые значения: 0,089 нг/мл (Se 75 %; Sp 81 %) и 21 (Se 87 %; Sp 63 %) соответственно. В соматической группе изолированно значимы AUROC на 1-м этапе тропонина Т в точке cut off 0,11 нг/мл (Se 77 %; Sp 71 %), на 3-м этапе миоглобина в точке cut off равной 87 нг/мл (Se 64 %; Sp 96 %).

Таблица 41 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в вазоактивной поддержке в первые 3-е суток

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						Нижняя граница	Верхняя граница
1	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,644	0,060	0,017	0,526	0,762
		2	0,728*	0,070	0,000	0,607	0,889
	тропонин Т, нг/мл	1	0,731*	0,060	0,000	0,614	0,847
		2	0,496	0,078	0,960	0,343	0,649
	альбумин мочи, мг/л	1	0,454	0,063	0,462	0,331	0,577
		2	0,738*	0,068	0,000	0,605	0,870

Продолжение таблицы 40

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						Нижняя граница	Верхняя граница
2	индекс напряжения, усл. ед.	2	0,798*	0,051	0,000	0,699	0,898
	альбумин мочи, мг/л	2	0,744*	0,051	0,000	0,643	0,891
3	индекс напряжения, усл. ед.	1	0,659	0,098	0,127	0,417	0,802
		2	0,689*	0,077	0,037	0,589	0,790
	коэффициент экстракции O ₂ , усл. ед.	1	0,394	0,088	0,229	0,222	0,567
		2	0,789*	0,064	0,000	0,663	0,914
	тропонин Т, нг/мл	1	0,481	0,092	0,833	0,299	0,662
		2	0,823*	0,047	0,000	0,731	0,915
	миоглобин, нг/мл	1	0,773*	0,090	0,002	0,598	0,949
		2	0,572	0,131	0,584	0,314	0,829
	альбумин мочи, мг/л	1	0,694	0,084	0,021	0,529	0,859
		2	0,786*	0,049	0,000	0,690	0,882

Примечание: * – AUROC \geq 0,7; группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.

Потребность в инфузии катехоламинов в группах оказала значимое влияние на режимы трансфузии альбумина (в соматической – $\chi^2 = 22,8$; $p=0,000$, в хирургической – $\chi^2 = 12,0$; $p=0,002$). В свою очередь, выявлено значимое влияние трансфузии альбумина на динамику кардиоренальных маркеров (показатели дисперсии до 50 %). Показатель микроальбуминурии (его расчетное соотношение альбуминурия / креатининурия) был чувствительным маркером необходимости усиления интенсивной терапии в соответствии с выраженностью хирургической агрессии (Таблица 42). Хирургическое лечение значимо повышало частоту трансфузии альбумина ($\chi^2 = 10,8$; $p = 0,003$, OR равно 4 (95 % CI 1,7; 9,5) в сокращенном режиме введения (χ^2 Пирсона 40,8; $p = 0,000$) в группе 2.

Таблица 42 – Результаты значимости влияния направлений интенсивной терапии на динамику маркеров кардиоренальной группы к третьим суткам

Показатели	NT-proBNP	Миоглобин	Тропонин Т	СК-МВ	Креатинин сыв.	Al ur	Al / Cr ur
Лечение							
ХЛ	0,000	—	—	0,000	0,001	0,004	0,020
ТА	0,001	0,008	0,009	0,031	0,000	0,003	0,000
ДТ	—	—	—	—	0,029	—	0,000
ИКА	0,002	0,024	—	—	0,002	0,000	0,000
ХЛ + ИКА	—	0,019	—	—	—	0,005	0,009
ХЛ + ТА	—	—	—	—	—	—	0,048
ХЛ + ДТ	—	—	—	—	—	—	0,030
Примечание: ХЛ – хирургическое лечение, ТА – трансфузия альбумина, ДТ – диуретическая терапия, ИКА – инфузия катехоламинов, Al ur – концентрация альбумина в моче, Al/Cr ur – соотношение альбумина/креатинина в моче.							

Высокая вероятность показаний к трансфузии альбумина при поступлении в группе новорождённых соматического профиля определена концентрацией сывороточного альбумина (Таблица 43). В группе 2 AUROC показателя ниже. Расчет КОД при поступлении эффективен в группе 2. В соматической группе при поступлении показанием к пролонгированному введению считали альбуминемию менее 25 г/л (Se 59 %; Sp 92 %), AUROC 0,75 (SE 0,06; p = 0,000), а к сокращенному – менее 28, но выше 25 г/л (Se 52 %; Sp 81 %), AUROC 0,71 (SE 0,07; p = 0,002). К третьим суткам значение приобретали КОД \leq 11,3 мм рт. ст. (Se 61 %; Sp 94 %) и альбуминурия более 40 мг/л (Se 72 %; Sp 87 %) с AUROC 0,72 (SE 0,055; p = 0,000) и AUROC 0,83 (SE 0,047; p = 0,000), соответственно. У новорождённых после хирургического лечения показанием к пролонгированной трансфузии также был уровень альбумина в крови менее 25 г/л (Se 52 %; Sp 86 %) AUROC 0,72 (SE 0,045), но показания к сокращенной инфузии на этапе 3 определены значениями альбуминурии более 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %) AUROC 0,84 (SE 0,035; p = 0,000). Необходимость в ограничении

суточной потребности в жидкости не оказала влияния на режим трансфузии альбумина у 36 пациентов с сердечно-легочной дезадаптацией ($\chi^2 = 5,8$; $p=0,054$).

Таблица 43 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в трансфузии альбумина в первые трое суток

Этап	Переменные	Группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	КОД	1	0,676	0,055	0,001	0,568	0,784
		2	0,759	0,045	0,000	0,671	0,847
	альбумин плазмы, г/л	1	0,786	0,048	0,000	0,693	0,879
2	альбумин плазмы, г/л	2	0,718	0,045	0,000	0,629	0,807
3	КОД, мм рт. ст.	1	0,722	0,055	0,000	0,613	0,830
		1	0,828	0,047	0,000	0,735	0,921
	альбумин мочи, мг/л	2	0,840	0,035	0,000	0,771	0,910
Примечание: * – AUROC \geq 0,7; КОД – коллоидно-онкотическое давление, группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.							

Прогнозирование потребности в дополнительной гидратации проведена с учётом суточного и кумулятивного водных балансов (Таблица 44). В хирургической группе отрицательный баланс –3 мл/кг за 1-е сутки (Se 89 %; Sp 56 %) и менее отражал отсутствие дополнительной водной нагрузки, баланс +7 мл/кг (Se 73 %; Sp 83 %) и более соответствовал проведенной дополнительной инфузии; у пациентов с соматической патологией – 4 мл/кг (Se 80 %; Sp 64 %) и 14 мл/кг (Se 57 %; Sp 85 %) соответственно. Инфузионная нагрузка для предоперационной подготовки сопряжена с ранним ростом пептида (NT-proBNP) от 2 300 до 6 600 пг/мл (Se 82 %; Sp 58 %) к концу 1-х суток. На 3-и сутки рост среднего артериального давления более 55 мм рт. ст. (Se 77 %; Sp 62 %) и повышение сатурации (ScvO₂) более 72 % были благоприятными маркерами эффективности регидратационной терапии. К дополнительному объёму инфузии пациенты соматической группы были толерантны с третьих суток. Снижение

индекса напряжения менее 1 050 усл. ед. (Se 90 %; Sp 65 %) и волн спектра LF менее 27 % (Se 88 %; Sp 63 %) представляли ответную реакцию на инфузию. В первые трое суток интенсивной терапии диуретическая терапия широко представлена в соматической группе. Изолированный рост высокочастотного спектра более 35 % в этой группе отражал эффективность включения диуретиков в терапию AUROC $0,720 \pm 0,006$ (95 % CI 69,4–87,7).

Таблица 44 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в экстренной регидратации в первые 3 суток

Этап	Переменные	Группа	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	NT-proBNP, пг/мл	1	0,649	0,054	0,006	0,543	0,756
		2	0,735*	0,057	0,000	0,624	0,846
2	КУМ, мл/кг	1	0,731*	0,057	0,000	0,619	0,843
		2	0,851*	0,044	0,000	0,766	0,937
	САД, мм рт. ст.	2	0,734*	0,064	0,000	0,608	0,860
3	ИН, усл. ед.	1	0,713*	0,074	0,004	0,568	0,858
		2	0,443	0,071	0,420	0,304	0,582
	LF, %	1	0,710*	0,084	0,013	0,545	0,876
		2	0,560	0,080	0,455	0,403	0,717
	САД, мм рт. ст.	1	0,503	0,084	0,969	0,339	0,667
		2	0,743*	0,077	0,002	0,593	0,893
	ScvO ₂ , %	1	0,672	0,114	0,134	0,447	0,896
		2	0,720*	0,088	0,013	0,546	0,893

Примечание: * – AUROC $\geq 0,7$; ИН – индекс напряжения, САД – среднее артериальное давление, ScvO₂ – сатурация в центральной венозной крови, LF – низкие частоты, КУМ – кумулятивный баланс; группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.

Оценка вероятности гемодинамической перегрузки и применения диуретической терапии на 3-и сутки разработана для каждой группы по отдельности. Прогностические модели построены на логистической регрессии

(метод исключения по Вальду), разделяющее значение логистической функции p составляло 50 %. В хирургической группе определен вклад показателей (значения сердечного индекса и индекса напряжения). Установлена значимость модели $p = 0,006$.

$$p = [1 / (1 + e^{-z})] \times 100 \%, \quad (7)$$

где p – вероятность волемиической перегрузки и применения диуретической терапии, %;

z – вычисляется по формуле:

$$z = -0,2 + 10^{-3} \times X_1 - 0,8 \times X_2, \quad (8)$$

где X_1 – ИН – индекс напряжения, усл. ед.,

X_2 – СИ – сердечный индекс, л/мин/м².

Для новорождённых соматического профиля при возможности биохимического определения маркера NT-proBNP на третьи сутки полезна следующая модель логистической регрессии ($p = 0,012$):

$$p = [1 / (1 + e^{-z})] \times 100 \%, \quad (9)$$

где p – вероятность волемиической перегрузки и применения диуретической терапии (%);

z – вычисляется по формуле:

$$z = -5,8 + 10^{-3} \times X_1, \quad (10)$$

где X_1 – концентрация NT-proBNP, пг/мл.

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск волемиической перегрузки увеличивался при росте концентрации маркера NT-proBNP.

В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка в полученной прогностической модели был учтен на 41 % фактор, оказывающий влияние на риск возникновения волевической перегрузки на 3-и сутки.

В 68 % случаев (у 81 пациента) обезболивание в послеоперационном периоде обеспечено инфузией 0,2 %-го раствора ропивакаина из расчета 0,2 мг/кг/час в эпидуральный катетер в течение 3 суток, в остальных случаях – опиоидными анальгетиками в возрастной дозе по показаниям. Сочетание положительных аспектов регионального обезболивания (отсутствия депрессии дыхания, ранней экстубации, сохранения защитных рефлексов, минимального влияния на гемодинамику) было приоритетным в выборе данного метода. Косвенная оценка эффективности обезболивания через показатели гемодинамики представлена в таблице 45. К концу первых суток гемодинамический ответ на болевую стимуляцию отмечен изменениями частоты сердечных сокращений 125–147 уд. в минуту, среднего артериального давления 42–62 мм рт. ст., перфузионного индекса с 0,9 до 1,6 усл. ед. Смещение пороговых точек к нижним интервальным границам: ЧСС 126 уд. в мин. (Se 74 %; Sp 58 %), САД 46 мм рт. ст. (Se 97 %; Sp 57 %), индекс перфузии 1,3 (Se 71 %; Sp 72 %), – трактовалось как удовлетворительный уровень анальгезии. Превышение верхних значений показателей отражало потребность анальгезии. В хирургической группе индекс напряжения 660 усл. ед. (Se 75 %; Sp 61 %) реагировал на болевую стимуляцию изолированно на третьи сутки.

Таблица 45 – ROC-анализ показателей гемодинамики для прогнозирования потребности в обезболивании в первые 3 суток

Этап	Переменные	Группа	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
2	ЧСС, уд. в мин.	2	0,872*	0,034	0,000	0,805	0,940
	САД, мм рт. ст.	2	0,968*	0,018	0,000	0,933	1,000
3	ИН, усл. ед.	1	0,501	0,094	0,987	0,317	0,686
		2	0,703*	0,108	0,059	0,492	0,914

Продолжение таблицы 45

Этап	Переменные	Группа	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
3	ПИ, усл. ед.	1	0,366	0,078	0,087	0,212	0,519
		2	0,805*	0,052	0,000	0,703	0,906
Примечание: * – AUROC \geq 0,7, ИН – индекс напряжения, САД – среднее артериальное давление, ПИ – перфузионный индекс; группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.							

6.3 Определение практической ценности показателей в группах на этапах

Корреляционные связи клинических и функциональных показателей, выявленные факторным анализом, на основании степени взаимосвязи, были преобразованы методами регрессионного анализа в практический инструмент прогнозирования основных направлений интенсивной терапии. В статистическом моделировании определение связи между входными (x – количественными параметрами) и выходными f (y) показателями можно аппроксимировать линейным полиномом. В результате применения регрессионного анализа (множественная линейная регрессия, метод исключения) выработаны практические формулы расчета сроков вазопрессорной, респираторной, парентеральной поддержек, расчета доли ограничения физиологической потребности в жидкости на этапах исследования (Таблица 46). В группах на каждом этапе исследования выявлены индивидуальные эффективные показатели для расчета зависимых переменных.

Таблица 46 – Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах

Этап	Группа	Зависимая переменная f (y)	Формула	Вклад факторов (%)	Коэф. корр. ρ	p
2	2	ВАП, ч	$= -35 + 0,5 \times \text{ИН} - 0,3 \times \text{АУ}$	72	0,83	0,015
3	2	ВАП, ч	$= -115 + 0,03 \times \text{ИН} + 0,3 \times \text{КУМ} + 11 \times \text{УО}$	74	0,86	0,025
1	1	ВАП, ч	$= -2,5 + 386 \times \text{ТнТ}$	62	0,79	0,000
3	1	ВАП, ч	$= -44 + 23 \times \text{K}^+ - 0,1 \times \text{КУМ}$	65	0,69	0,015
3	1	ИВЛ, ч	$= -801 + 66 \times \text{РiP} - 6 \times \text{scO}_2 + 18 \times \text{КДО}$	92	0,95	0,007
2	2	ПЭП, ч	$= 71 + 0,01 \times \text{NT-proBNP} - 3 \times \text{Le} + 1,3 \times \text{Cr} + 8,2 \times \text{Ur}$	49	0,63	0,029
3	2	ПЭП, ч	$= 368 + 0,01 \times \text{NT-proBNP} - 3,3 \times \text{Le} - 39 \times \text{K}^+$	43	0,61	0,037
2	2	ОГР. ФП, %	$= 11 + 0,3 \times \text{ДЛА} + 0,002 \times \text{ИН} - 5,4 \times \text{ПИ}$	46	0,65	0,014
3	2	ОГР. ФП, %	$= -17 + 0,002 \times \text{ИН} + 0,5 \times \text{САД}$	49	0,53	0,006
4	2	ОГР. ФП, %	$= 20 + 0,8 \times \text{Le} + 0,3 \times \text{САД}$	26	0,52	0,027
1	1	ОГР. ФП, %	$= 11 + 0,002 \times \text{ИН} - 5,4 \times \text{ПИ} + 0,3 \times \text{ДЛА}$	39	0,62	0,002
3	1	ОГР. ФП, %	$= -18 + 4 \times \text{Гликемия} + 2 \times \text{Ur} + 3,2 \times \text{КСО}$	54	0,73	0,031
4	1	ОГР. ФП, %	$= -53 + 0,002 \times \text{NT-proBNP} - 9 \times \text{ПИ} + 1 \times \text{scO}_2$	61	0,78	0,000

Примечание: $Y_{\text{ВАП}}$ – длительность инфузии катехоламинов (часы), $Y_{\text{ИВЛ}}$ – длительность респираторной поддержки (часы), $Y_{\text{ПЭП}}$ – длительность нутритивной парентеральной поддержки (часы), $Y_{\text{огран.}}$ – ограничение суточной потребности в воде (%), ИН – индекс напряжения, АУ – концентрация альбумина в моче, КУМ – кумулятивный баланс, УО – ударный объём, ТнТ – уровень тропонина Т, K^+ – концентрация калия в плазме, РiР – давление на вдохе, scO₂ – центральная венозная сатурация, КДО – конечный диастолический объём в ЛЖ, NT-proBNP – NT-мозговой пронатрийуретический пептид, Le – лейкоциты, Cr – концентрация креатинина в плазме, Ur – концентрация мочевины в плазме, САД – среднее артериальное давление; Le – уровень лейкоцитов, ДЛА – давление в легочной артерии, Gli – гликемия, КСО – конечный систолический объём ЛЖ; группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.

К концу первых суток послеоперационного периода зависимая переменная (длительность вазопрессорной поддержки) определялась представленной моделью с учетом на 72 % определяющих факторов: индекса напряжения (прямая зависимость) и значения микроальбуминурии (обратная). Корреляционная связь между длительностью ВАП и факторами сильная ($\rho = 0,83$), статистически значимая ($p = 0,015$). К третьим суткам регрессионная функция описывала линейную прямую зависимость между стабильным индексом напряжения, вклад микроальбуминурии был замещен значениями кумулятивного водного баланса к 3-м суткам и показателем ударного объема, увеличение которых сопровождалось потребностью в инфузии вазопрессоров.

В соматической группе в первые сутки потребность в инфузии инотропного препарата определена на 62 % концентрацией тропонина Т (прямая зависимость), корреляционная связь между переменными высокая ($\rho = 0,79$), статистически значимая ($p = 0,000$). Значимость влияния водного баланса на длительность инфузии определена в соматической группе на третьи сутки, как и в хирургической, характер связи обратный, концентрация калия в плазме значимо влияла на расчет. Расчет длительности респираторной поддержки был реализован в соматической группе к третьим суткам: чем меньше давление на вдохе и показатель конечно-диастолического объема, чем выше значение центральной венозной сатурации, тем быстрее время ИВЛ сокращалось. Определение потребности в пролонгации ПЭП эффективно у хирургических пациентов. Длительность парентерального нутритивного замещения сопряжена с инфузионной перегрузкой (прямая зависимость с NT-proBNP), купированием воспалительного процесса (обратная связь со значением лейкоцитоза). Расчет процентов ограничения объема гидратации на каждом этапе исследования определяется новым набором показателей, больший вклад внесли данные неинвазивного мониторинга гемодинамики.

6.4 Прогнозирование исхода заболевания

Исходя из полученных данных, представленных с помощью таблиц дожития с 7-дневными временными интервалами в интервале 28 суток, риск летального исхода высок в первые 2 недели течения критических состояний (Рисунок 10).

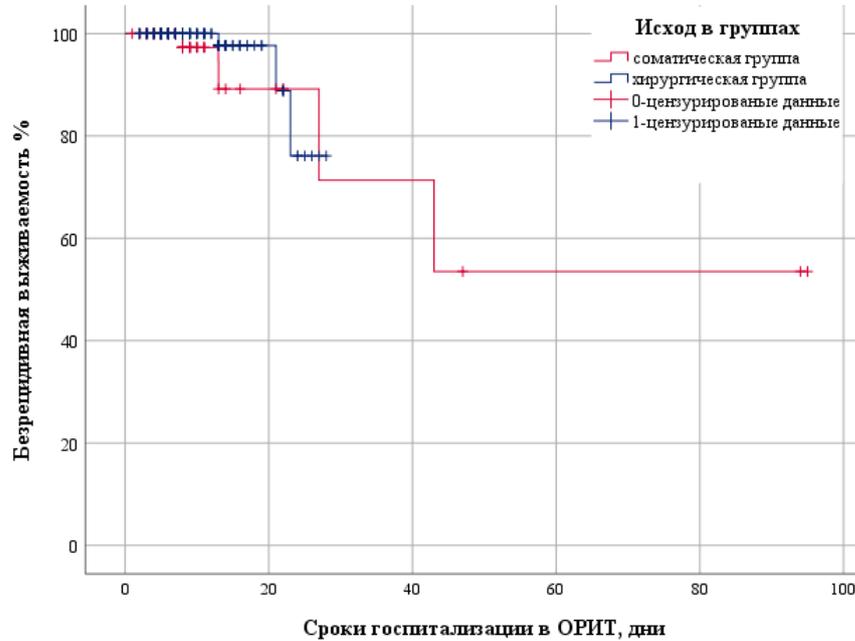


Рисунок 10 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая изменения безрецидивной выживаемости новорождённых групп 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения

Сроки госпитализации в ОРИТ связаны с показателем возраста, так как начало проведения интенсивной терапии соответствовало первым 2 дням жизни (медиана). Оценка рисков летального исхода по критериям сроков нахождения в ОРИТ и возрасту новорождённого близки (Таблица 47).

Таблица 47 – Оценка зависимости риска летального исхода в зависимости от возраста

Возраст, дни	Риск летального исхода	
	абс.	%
В первые 7	2	4 ± 2
14	5	15 ± 7
21	0	15 ± 7
28	6	23 ± 10
Свыше 1 месяца	0	23 ± 10

В соответствии с полученными данными, летальный исход у пациентов группы 2 наступал значительно раньше (в 1,5 раза), чем в группе 1 ($p = 0,025$). Фактор недоношенности в 2 раза увеличивал вероятность неблагоприятного исхода ($p = 0,021$) (Таблица 48).

Таблица 48 – Сравнение медианы летального исхода в зависимости от наличия факторов риска

Факторы риска	Медиана развития летального исхода				p
	Наличие фактора		Отсутствие фактора		
	Me ± SE	95 % CI	Me ± SE	95 % CI	
Хирургическое лечение	17,0 ± 1,6	13,7–20,2	26,0 ± 1,6	22,8–29,2	0,025
Недоношенность	12,0 ± 1,6	10,1–15,7	24,0 ± 1,6	21,3–26,2	0,021

В таблице 49 представлены на этапах статистические величины ROC-кривых показателей NT-proBNP и индекса напряжения в сравнении со шкалой aSOFA для оценки рисков наступления 28-суточной летальности. Корреляционные связи между показателями $\geq 0,9$.

Таблица 49 – ROC-анализ показателей aSOFA, NT-proBNP, индекса напряжения на этапах (прогнозирование летального исхода)

Площадь под кривой							
этап	показатели на этапах	группы	AUROC	SE	p	95 % CI	
						нижняя граница	верхняя граница
1	aSOFA, баллы	1	0,800	0,090	0,001	0,623	0,977
		2	0,727	0,051	0,000	0,627	0,828
2	aSOFA, баллы	2	0,932	0,027	0,000	0,879	0,984
3	aSOFA, баллы	1	0,890	0,035	0,000	0,821	0,959
		2	0,966	0,020	0,000	0,926	1,000
4	aSOFA, баллы	1	0,783	0,050	0,000	0,684	0,881
		2	0,993	0,002	0,000	0,988	1,000
1	ИН, усл. ед.	1	0,860	0,066	0,000	0,731	0,989
		2	0,830	0,140	0,013	0,556	0,956
2	ИН, усл. ед.	2	0,817	0,061	0,019	0,738	0,977
3	ИН, усл. ед.	1	0,845	0,082	0,000	0,685	1,000
		2	0,990	0,000	0,000	0,950	1,000
4	ИН, усл. ед.	1	0,715	0,145	0,139	0,431	0,999
		2	0,991	0,009	0,000	0,973	1,000
1	NT-proBNP, пг/мл	1	0,890	0,041	0,000	0,809	0,971
		2	0,561	0,073	0,399	0,419	0,703
2	NT-proBNP, пг/мл	2	0,739	0,095	0,012	0,553	0,925
3	NT-proBNP, пг/мл	1	0,930	0,030	0,000	0,872	0,988
		2	0,750	0,091	0,006	0,571	0,929
4	NT-proBNP, пг/мл	1	0,955	0,021	0,000	0,914	0,996
		2	0,961	0,022	0,000	0,918	1,000

Примечание: группы: 1 – соматическая, 2 – хирургическая.

При поступлении пороговое значение cut-off оценки по шкале aSOFA выше в соматической группе – 9 баллов (Se 98 %; Sp 89 %), – по сравнению с хирургической – 6 баллов (Se 97 %; Sp 83 %). Послеоперационный период сопряжен с ростом органной недостаточности по шкале до 10 баллов (Se 98 %;

Sp 93 %) в первые сутки и 6 баллов (Se 98,6 %; Sp 95 %) к концу недели, оценка по aSOFA 11 баллов и выше прогнозировала высокие риски 28-суточной летальности. В соматической группе с 3-х до 7-х суток значение aSOFA 7 баллов с ростом специфичности от (Se 75 %; Sp 88 %) до (Se 72 %; Sp 99 %) соответствовало наступлению неблагоприятного исхода. Максимальная площадь под ROC-кривой, определяющая взаимосвязь прогноза летального исхода и aSOFA, была у новорождённых хирургической группы на 7-е сутки и составила $0,993 \pm 0,002$ с 95 % CI 0,988–1,000. Полученная модель значима ($p = 0,000$). Прогностическая ценность маркера NT-proBNP определена на 4-м этапе в группе 2, пороговое значение NT-proBNP 8550 пг/мл связано с рисками летального исхода. В соматической группе ROC-кривые показателя на всех этапах исследования имели высокие характеристики, снижая показатель cut-off маркера с 8 800 (Se 92 %; Sp 82 %) до 7 400 (Se 96 %; Sp 94 %) пг/мл.

При поступлении пороговые cut-off индекса напряжения в группах выше в соматической: 2 733 (Se 94 %; Sp 74 %) против 1 906 (Se 93 %; Sp 76 %) в хирургической. Валидность ROC-кривой максимальна на 7-е сутки исследования у новорождённых после хирургического лечения. Риски летального исхода определялись ростом ИН более 2 920 усл. ед. (Se 96 %; Sp 92 %), значение 6 940 было максимально специфичным. В первые сутки послеоперационного периода ROC-анализ имел слабые характеристики и более низкие cut-off индекса напряжения: 1 606 усл. ед. (Se 73 %; Sp 71 %). В хирургической группе на этапе 4 прогностическая репрезентативность ROC-кривых выше, чем в соматической (Рисунок 11).

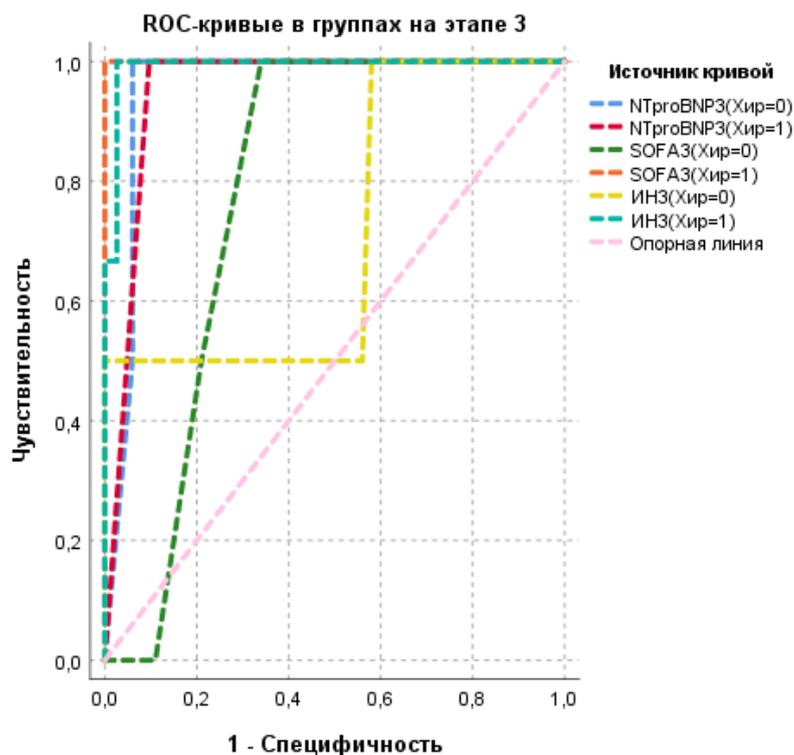


Рисунок 11 – ROC-кривые показателей aSOFA, NT-proBNP, индекса напряжения на 4-м этапе исследования в группах

Новорождённые способны быстро реализовать ответ на перенесенный операционный стресс централизацией кровообращения с её негативными последствиями, риски осложненного течения послеоперационного периода, реализовавшиеся к концу первой недели, в этой группе составили (78,4 % ± 5,8) % (Таблица 50).

Таблица 50 – Оценка зависимости риска осложнений с учетом сроков нахождения в ОРИТ

Сутки в ОРИТ	Группа	Риск осложнений	
		абс.	%
3	соматическая	21	52,5 ± 8
	хирургическая	6	11,5 ± 4,4
6	соматическая	33	83,3 ± 6
	хирургическая	40	78,4 ± 5,8
9	соматическая	35	88,9 ± 5,0
	хирургическая	48	95,7 ± 3,0
12	соматическая	35	88,9 ± 5,0
	хирургическая	50	100
15	соматическая	36	91,7 ± 4,5
18	соматическая	38	97,2 ± 2,7
21	соматическая	40	100

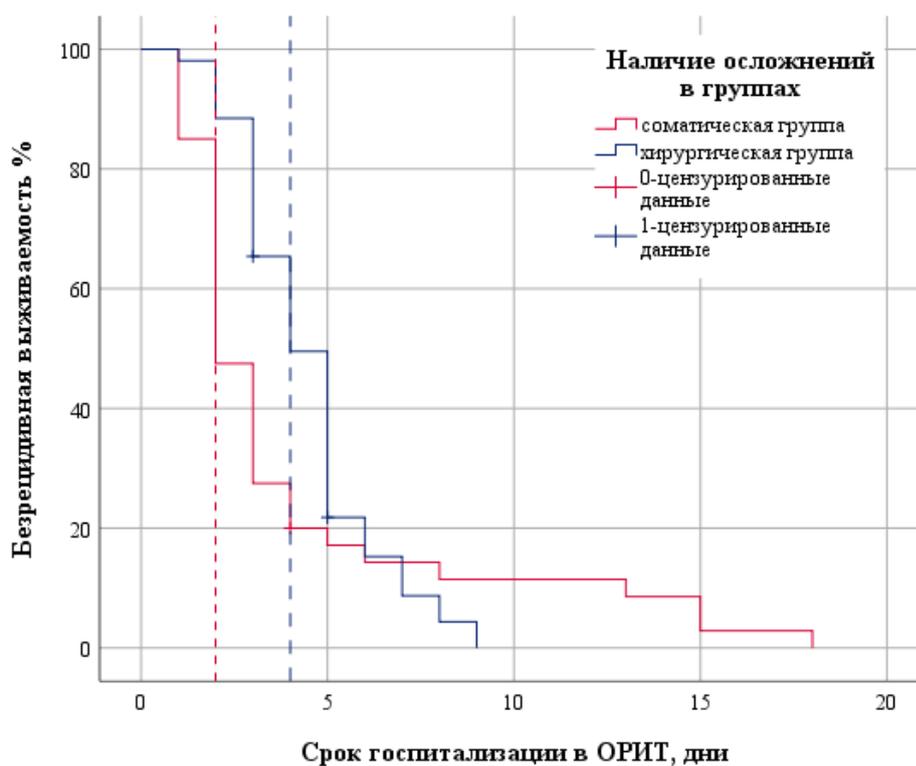


Рисунок 12 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая осложнения у новорождённых в зависимости от срока наблюдения

Первые трое суток для новорождённых соматического профиля (в 48 % случаев реализация септического процесса, 15 % изолированные дыхательные нарушения) сопряжены с гемодинамической и дыхательной дисфункцией (см. Рисунок 12). Интенсивная терапия направлена на обеспечение доставки кислорода, поддержание сердечного выброса, снижение эффектов ишемии-реперфузии, удержание почечного кровотока. Риск осложнений составил $(52,5 \% \pm 8,0 \%)$, прогностическими показателями при поступлении были рост индекса экстракции кислорода $AUROC 0,71 \pm 0,06$ (95 % CI 59,7–82,3), $p = 0,000$; к третьим суткам рост индекса напряжения $AUROC 0,75 \pm 0,06$ (95 % CI 62,4–87,6), $p = 0,000$. Критические точки индекса экстракции кислорода более 43 (Sp 99,8 %), индекса напряжения более 3 531 усл. ед. (Sp 99,6 %).

6.5 Программа гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях

Использование комплексного функционального динамического мониторинга и более глубокое интерпретирование состояния АНС у новорождённых в критических состояниях является перспективным направлением. Реализация возможна через создание прогностических моделей или угрозометрических систем, но только после проведения основного хирургического лечения и стабилизации витальных показателей. В терапии критических состояний персонифицированный подход необходимо реализовывать через разработку новых направлений интенсивной терапии с целью восстановления ауторегуляции функций целостного организма, расширение возможностей гемодинамического контроля при снижении инвазивности биохимического мониторинга, оценку метаболического ответа с расчетом индивидуального энерго-пластического обеспечения.

Результатом применения методов вероятностно-статистического моделирования (дерево решений CHAID, логлинейный анализ, ROC-анализ) для формализации решения проблемы, заключающейся в повышении качества

гемодинамической поддержки у новорождённых в критических состояниях, стала разработанная программа коррекции инфузионной, вазоактивной поддержек (Рисунок 13). Применена стратификация показателей с учетом принадлежности новорождённых к хирургической и соматической группам.

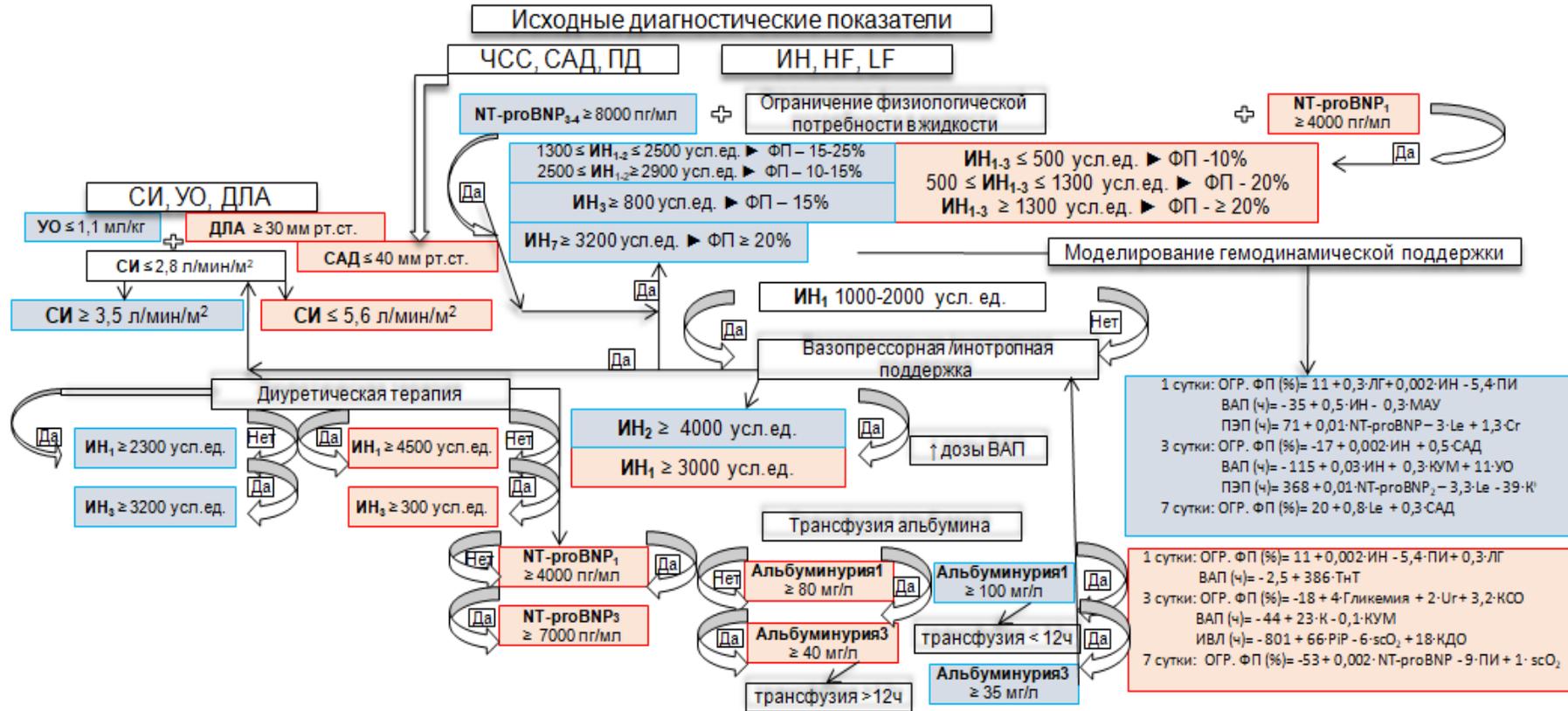
В 2023 году в детском отделении реанимации и интенсивной терапии ГНОКБ проведено пилотное исследование эффективности и безопасности внедрения программы гемодинамической поддержки (концепция 0/1) у новорождённых в клиническую практику (Таблица 51). Группа 1 («концепция 0») включила данные пациентов (фаза 2 исследования), которым проводились ИВЛ и гемодинамическая поддержка вазопрессорными/инотропными препаратами. В группу 2 вошли 28 новорождённых, интенсивная терапия которых следовала концепции программы («концепция 1»). Принадлежность профильности сохранена. Антропометрические и возрастные характеристики в группах сопоставимы. Летальность в группе («концепция 1») отсутствовала. Этапность соответствовала 1 – при поступлении, 2 – вторые сутки, 3 – третьи сутки, 4 – шестые-седьмые сутки исследования.

При поступлении разницы в оценки тяжести СПОН по шкале aSOFA не выявлено, в группе «концепция 1» регресс проявлений СПОН был значимым.

Таблица 51 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах (соматический профиль) на этапах исследования

Этап	Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 29	Группа 2 («концепция 1») N = 13	p, U-Критерий
1	aSOFA, баллы	8 (6; 8)	7 (6; 8)	0,318
2	aSOFA, баллы	8 (6; 8)	4 (3; 5)	0,000
3	aSOFA, баллы	4 (3; 5)	3 (2; 4)	0,048
4	aSOFA, баллы	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0,214

Программа гемодинамической поддержки у новорождённых



Примечание: красная графика – соматическая группа, синяя графика – хирургическая группа. Актуальные этапы для работы с показателями указаны арабскими цифрами.

Рисунок 13 – Программа гемодинамической поддержки у новорождённых на этапах

Оценка конечных точек показала значимое влияние разработанной программы на длительность протекции витальных функций, снижение медикаментозной нагрузки (Таблица 52). Отмечено значимое снижение прибавки жидкости с третьих суток.

Таблица 52 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых соматического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 29	Группа 2 («концепция 1») N = 13	p, U-Критерий
Длительность ИВЛ, ч	110 (60; 156)	46 (36; 63)	0,001
Длительность инфузии инотропного препарата, ч	29 (18; 61)	19 (17; 24)	0,043
Максимальная доза инотропного препарата, мкг/кг/мин	10 (5; 12)	7 (5; 8)	0,047
Длительность парентерального питания, ч	150 (95; 186)	95 (79; 136)	0,023
Трансфузия альбумина, ч	34 (22; 47)	18 (16; 20)	0,028
Трансфузия альбумина от t поступления	5 (3; 10)	3 (2; 5)	0,248
Кумулятивный баланс на 1-е сутки, мл/кг	9 (-10; 21)	11 (2; 15)	0,097
Кумулятивный баланс на 3-и сутки, мл/кг	8 (1; 27)	2 (-12; 21)	0,037
Кумулятивный баланс на 7-е сутки, мл/кг	17 (10; 28)	16 (11; 28)	0,014

Сравнительный анализ абсолютных величин значимости не выявил, однако показано клинически значимое снижение потребности в препаратах крови, медикаментозной нагрузке в группе «концепция 1» (Таблица 53).

Таблица 53 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых соматического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 29	Группа 2 («концепция 1») N = 13	χ^2	p, точный Критерий Фишера
Гемотрансфузии, n	12 (41 %)	2 (15 %)	2,7	0,159
Трансфузия альбумина, n	15 (51 %)	8 (61 %)	1,1	0,333
Диуретики, n	16 (55 %)	6 (46 %)	0,3	0,741
Инфузия инотропного препарата, n	5 (17 %)	1 (8 %)	0,7	0,647

По такому же принципу сравнили результаты лечения 31 новорождённого хирургического профиля («концепция 0») и 15 новорождённых («концепция 1»). Новорождённые хирургического профиля в группе «концепция 1» исходно имели значимые органные нарушения, значимый регресс достигнут к 7-м суткам. Уже на этапе 2 различия были нивелированы (Таблица 54).

Таблица 54 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах (хирургический профиль) на этапах исследования

Этап	Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 31	Группа 2 («концепция 1») N=15	p, U-Критерий
1	aSOFA, баллы	5 (3; 7)	8 (7; 10)	0,005
2	aSOFA, баллы	9 (8; 12)	9 (8; 11)	0,980
3	aSOFA, баллы	6 (5; 8)	6 (4; 6)	0,112
4	aSOFA, баллы	4 (2; 6)	3 (3; 4)	0,291

Управление гемодинамикой и волевым статусом позволило значимо снизить потребность в препаратах крови после внедрения программы (Таблицы 55 и 56). Внедрение программы привело к быстрой стабилизации внешнего дыхания, гемодинамики и уходу в более ранние сроки от

парентеральной нутритивной поддержки. Программа не оказала влияния на кумулятивный баланс воды в послеоперационном периоде.

Таблица 55 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых хирургического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 31	Группа 2 («концепция 1») N = 15	p, U-Критерий
Длительность ИВЛ, ч	87 (72; 162)	78 (46; 120)	0,07
Длительность инфузии вазопрессора, ч	41 (17; 70)	19 (12; 42)	0,161
Длительность парентерального питания, ч	259 (129; 264)	186 (138; 202)	0,328
Трансфузия альбумина, ч	16 (11; 35)	8 (8; 10)	0,008
Трансфузия альбумина от t поступления	17 (6; 23)	6 (4; 7)	0,004
Кумулятивный баланс на 1-е сутки, мл/кг	6 (-5; 24)	3 (-6; 25)	0,970
Кумулятивный баланс на 3-и сутки, мл/кг	16 (-4; 31)	2 (-6; 16)	0,193
Кумулятивный баланс на 7-е сутки, мл/кг	17 (14; 32)	16 (7; 27)	0,281

Таблица 56 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых хирургического профиля

Показатель	Группа 1 («концепция 0») N = 31	Группа 2 («концепция 1») N = 15	χ^2	p, точный Критерий Фишера	OR	95 % CI
Гемотрансфузии, n	16 (55 %)	4 (27 %)	3,2	0,111	—	—
Трансфузия альбумина, n	26 (89 %)	9 (60 %)	5,3	0,04	5,9	(13,0; 1,2)
Диуретики, n	11 (39 %)	4 (27 %)	0,6	0,52	—	—
Инфузия вазопрессора, n	11 (37 %)	1 (7 %)	4,9	0,027	9,0	(76,0; 2,3)

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность исследуемой проблемы обусловлена отсутствием данных и способов управления гемодинамикой и волевым статусом у детей в критических состояниях на основе объективной оценки реакций автономной нервной системы. Объектом исследования была связь автономной нервной системы с сердечно-сосудистой системой, обладающей адаптивностью реагирования на условия функционирования организма в критических состояниях. Адаптационные реакции у детей несовершенны, реализуются с различной степенью участия функциональных и контролирующих систем. Конечной целью настоящего исследования явилось решение проблемы повышения качества гемодинамической поддержки у детей в критических состояниях на основе объективной оценки реакций автономной нервной системы и волевого статуса путем коррекции инфузионной, вазоактивной поддержек.

Расцвет исследований variability сердечного ритма как индикатора автономного ответа организма на стресс-факторы (боль, травму, психоэмоциональное перенапряжение, физические перегрузки, инфекционный процесс) пришёлся на 2000–2010 годы с широким внедрением автоматизированных программных обеспечений или ручных методов анализа, предложенных ранее Р. М. Баевским, в клиническую практику кардиологии, аритмологии. У детей разных возрастов ВСР широко исследовалась в сферах спортивной медицины, педагогической деятельности, психологии, амбулаторной педиатрии.

Для достижения поставленных цели и задач научная работа проведена в две фазы. Основу первой составили эмпирические методы изучения ВСР в зависимости от возрастной стратификации (измерение, сравнение, счет). Формирующим критерием деления были анатомо-физиологические особенности созревания автономной нервной системы, ее структурного компонента, нервно-рефлекторного и гуморального аппаратов регуляции. С учетом возрастного параметра по 4 группам были распределены 558 детей:

новорождённые, младенцы, дети до 4 лет и старше. Рыбалко Н. А. и соавт. [94] придерживались принципа разделения детей неонатального и младенческого периодов жизни, объясняя это значимым отличием по ЧСС у детей от 1 до 6 месяцев, что, в свою очередь, объяснялось большей двигательной активностью младенцев. Во втором полугодии жизни ЧСС значимо снижалась до 123,5 (112–142) уд. в мин. при увеличении всех показателей ВСР. У новорождённых и детей от 1 до 6 месяцев получены более низкие показатели ВСР, особенно PNN 50 % 3 (0–10) и 2 (0–6) соответственно. Эти данные подтвердились более ранним исследованием в этой группе детей [94]. В нашей работе у новорождённых и 2-3-месячных младенцев, требующих проведения интенсивной терапии, индексы ВСР значительно снижены без значимого межгруппового отличия. Отсутствие разницы по временным и частотным показателям позволило объединить эти возрастные группы. Дети группы I и II, находящиеся в ОРИТ, не имели клинически значимых отличий по антропометрическим характеристикам, в 70 % случаев это глубоко недоношенные дети (в группе II), по концептуальному возрасту соответствующие новорождённым группы I, в 50 % случаев повторно госпитализировавшиеся в ОРИТ в связи с ухудшением. Пациенты группы II были определены как наиболее тяжелые по объёму проведенной интенсивной терапии, агрессивности методов лечения (в том числе повторное хирургическое лечение), по заместительной терапии органной недостаточности, антибактериальной терапии. Сердечный ритм у младенцев в критических состояниях на этапе поступления в ОРИТ характеризовался ригидностью (аМо более 70 %, вариационный размах 103 (60–137) на фоне нормокардии с медианой ЧСС 136 уд. в мин. (126; 146). Отмечено однонаправленное смещение индексов в сторону симпатикотонии со значениями ИН 811 усл. ед. (508; 1 304), индексы превышали показатели младенцев профильного отделения в 2 раза, показатель адекватности процессов регуляции, исключая из расчета значение вариационного размаха, отражал баланс между АНС и ЦНС. Показатели ВСР новорождённых, госпитализированных в ОРИТ, отражали устойчивость и монотонность

сердечного ритма со стабилизирующим эффектом центрального контура регуляции. При сопоставимости возрастных границ ЧСС, показателей моды и амплитуды моды у новорождённых в критических состояниях и на этапе клинического улучшения изменения индексов определены за счет значимой разницы вариационного размаха RR-интервалов. У новорождённых профильного отделения патологии через трое суток достигнуто снижение индексов без изменения ЧСС. Механизм баланса низко- и высокочастотных звеньев регуляции часто рассматривают как меру «симптовагального баланса» [128, 193, 299]. Подавление спектральной плотности характерно для пациентов с нарушением витальных функций. При снижении индекса централизации разница, заметная на третьи сутки, подтвердила превалирование центрального контура регуляции сердечного ритма при критических состояниях. Данные сдвиги согласованно трактуются как неблагоприятные показатели угрозы истощения регуляторных механизмов, и сопряжены со срывом адаптации [124, 255]. Авторы определили это состояние как «приобретенную дизавтономию в неонатологии». У доношенных новорождённых вентиляция легких с применением постоянного положительного давления изменяет вариабельность сердечного ритма и долю HF в общей частотной плотности за счет снижения парасимпатической эфферентной активности без изменения симпатической эфферентной активности. По нашим данным выявлен устойчивый низкий паттерн высоких частот HF 21 % (18; 24) у пациентов на ИВЛ против 28 % (26; 30) у новорождённых на самостоятельном дыхании в отделении патологии, соотношение LF / HF 1,3 (1,2; 1,6) против 1,0 (0,9; 1,1) (более 60 % случаев с проведением респираторной поддержки). Однако во второй фазе исследования при перераспределении новорождённых в зависимости от сочетания респираторной и гемодинамической поддержек данных, подтверждающих влияние механики ИВЛ на HF, не получено.

У детей в группах III и IV клиническое и функциональное улучшение достигнуто к третьим суткам нахождения в ОРИТ. Индексы активности симпатического звена АНС выше у детей до 4 лет, разница по частотным составляющим значима, более выражены динамические изменения частотных

спектров в IV группе к третьим суткам, при стабильности индексов централизации и вагосимпатического взаимодействия. Регресс клинических проявлений тяжести состояния, упорядочивание адаптивных реакций определили значимый рост вариабельности сердечных сокращений, снижение тоничности симпатической регуляции, восстановление дыхательного паттерна. Для сравнения временных и частотных показателей ВСР здоровых детей этого возраста мы обращались к публикациям О. А. Гуровой и С. Б. Мамоновой с соавт. [66, 115]. Значения схожи с нашими данными на этапе 2.

Объём интенсивной терапии значимо отличался в группах: в протекции внешнего дыхания нуждались более 60 % детей до года, подключение вазопрессоров требовалось 35 % пациентов, потребность в нутритивной поддержке существовала у 87 % исследуемых этой же группы, что отражало риск развития синдрома полиорганной недостаточности. Подтверждается мнение, что критическое состояние новорождённого отождествляется с полиорганной недостаточностью: до 96 % – поражение дыхательной системы, 98 % – интестинального тракта, ЦНС – у 100 %, недостаточность кровообращения – у 48–56 %, гипоперфузия почек – у 16–26 %, ДВС-синдром клинически проявляется в 35–50 % случаев [220]. В группах старшего возраста потребность в продлённой ИВЛ снижалась с возрастом (до 14 % в группе IV), внутривенная инфузия вазопрессоров и компонентов питания требовались до 10 и до 15 % детей соответственно в III и IV группах.

Исходя из значимой разницы в потребности интенсификации терапии, в группах сравнительный анализ гемодинамического ответа был проведен на основе оценки показателей ВСР на волемическую нагрузку. На сегодняшний день дискуссионными остаются вопросы качественно-количественного состава инфузионных программ у детей с использованием сбалансированных и коллоидно-осмотических растворов, безопасных способов введения сред, комплексной оценки эффективности внутривенного введения растворов в ближайшее и отдаленное время [98, 166, 214, 300]. У детей, поступающих по экстренным показаниям, расчет инфузионной терапии проводится, исходя из трех

составляющих: суточной потребности в жидкости, наличия исходной дегидратации и текущих патологических потерь. Режим экстренной регидратации, направленный на быстрое восстановление волемического статуса, показан при противошоковой терапии, гиповолемии, тяжелой дегидратации, включает введение сбалансированных электролитных растворов или инфузию в объеме 10–20 мл/кг в час до достижения желаемого клинического эффекта [9, 318]. Средняя интраоперационная интенсивность инфузии 10 мл/кг в час выше, чем объем, рассчитанный по схеме Holliday, Segar. Этот объем перекрывает три расчетных составляющих, однако требует коррекции при более длительных операциях и высоких интраоперационных потерях. По результатам нашего исследования были выявлены особенности реакций автономной нервной системы на широко применяемый в клинической практике объем гидратации 10–15 мл/кг за 1 час изотонического полиионного раствора. В раннем послеоперационном периоде у детей старшего возраста реализация симпатических реакций подавлена, уровень стресс-симпатикотонии умеренный, индексы приближены к балансу звеньев автономной нервной системы: ИН 190 усл. ед. (110; 400), ПАПР 102 усл. ед. (80; 140), на фоне умеренной тахикардии ЧСС 110 уд. в мин. (88; 126) и САД 64 мм рт. ст. (57; 74). Дополнительный объем экстренной регидратации на фоне продленной эпидуральной анальгезии не способствовал перенапряжению автономной регуляции при остаточном медикаментозном блокировании центрального контура. Известно, что перераспределение объемов инфузионной терапии при снижении сосудистого тонуса реализуется через обратную связь барорецепторной системы и сосудодвигательного центра продолговатого мозга [59], что клинически объясняет полученное нами изолированное повышение среднего артериального давления ($p = 0,001$) у детей старшего возраста. У детей соматического профиля с исходной дегидратацией отмечено значимое подавление волн высокого спектра (HF 22 % (14; 28) при достаточности низких частот (LF 29 % (25; 35)). При увеличении частоты дыхания или форсировании дыхания отрицательное давление в грудной клетке временно уменьшает объем крови, поступающей в левые отделы сердца,

снижая сердечный выброс и вызывая стимуляцию барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты [17]. По полученным нами данным, объём экстренной инфузии оказал положительный симпатолитический эффект на динамику показателей: отмечено смещение индексов КИГ в сторону снижения активности симпатического звена, появления variability сердечного ритма, при росте тонуса низких волн (сосудодвигательных волн, возникающих из-за колебания активности барорецепторных механизмов).

В группе новорождённых после хирургического лечения выявлено несоответствие между стабильностью рутинных показателей гемодинамики (ЧСС 130 уд. в мин. (122; 140), САД 44 мм рт. ст. (41; 47) с уровнем симпатикотонии и напряжением центрального регуляторного контура (ИН 850 усл. ед. (570; 1 010), ПАПР 147 усл. ед. (124; 176), аМо 70 % (57; 76). Показатели кардиоинтервалографии и частотного анализа в двух подгруппах значимо не отличались. Ответная реакция на объём инфузии при наличии регионарного блока выражалась значимой тахикардией (ЧСС₁₋₂ 134 уд. в мин. (125; 142) → 137 уд. в мин. (130; 147), $p = 0,02$) и ростом высоких частот (HF₁₋₂ 20 % (17; 28) → 26 % (18; 30)) при стабильности среднего артериального давления и всех показателей КИГ. Мы трактовали эти изменения как реализацию рефлекса Бейнбриджа при возбуждении рецепторов растяжения предсердий. У новорождённых без ПЭА реакция гемодинамики представлена снижением среднего артериального давления (САД₁₋₂ 51 мм рт. ст. (47; 55) → 46 мм рт. ст. (42; 50), $p = 0,000$) без хронотропного компонента, снижением активности объёмного компонента (HF₁₋₂ 19 % (15; 26) → 15 % (14; 24), $p = 0,032$), что нами расценено как неблагоприятные изменения, предшествующие гемодинамической нестабильности. Исследования variability сердечного ритма на стресс-факторы (боль, травма, психоэмоциональное перенапряжение, гипо-, гиперволемиа, инфекционный процесс) ограниченно представлены в интенсивной терапии детей и новорождённых. В своей публикации [76] Д. В. Заболотский и соавт. отметили, что артериальная гипотензия редко сопровождала эпидуральные блокады у новорождённых и детей младшего

возраста, что не требовало предварительного увеличения преднагрузки. В более ранних работах И. Ю. Сичкарь, И. И. Афуков [184] и С. В. Ражев и соавт. [228] объясняли гемодинамическую стабильность незрелостью автономной симпатической системы, более низким уровнем периферического сосудистого сопротивления и меньшим объёмом крови, депонируемой в нижних конечностях. Мы полагаем, что в неонатальном периоде избыточные объёмы гидратации (как в режиме экстренной, так и сверх расчетной потребности в жидкости) должны рассматриваться как стресс-факторы, дестабилизирующие гемодинамику, отсюда следует целесообразность проведения инфузионной терапии, особенно в режиме экстренной регидратации, под мониторингом ВСР, ЭХО-КГ и динамическим контролем маркеров, чувствительных к выявлению скрытой сердечной недостаточности, гипervолемическому статусу, почечному повреждению. Это согласуется с современным направлением персонифицированной интенсивной терапии [95, 172].

Для дальнейшего изучения ВСР в комплексе маркерной стратегии была организована вторая фаза исследования, в которой участвовали 223 новорождённых, преимущественно в раннем неонатальном периоде, принцип группового деления с учетом профильности был сохранен (соматическая группа – 104 новорождённых, хирургическая – 119). В настоящее время клиническими исследованиями подтверждено, что определение кардиомаркеров (КК-МВ, Тр-Т, NT-proBNP) является малоинвазивным и чувствительным методом ранней диагностики миокардиальной дисфункции у новорождённых [178, 256, 285]. Тр-Т, регистрируемый на ранних этапах интенсивной терапии, чувствительный маркер транзиторной ишемии миокарда у новорождённых в критических состояниях [68, 216]. По результатам нашего исследования представлена динамика тропонина Т по мере разрешения критических состояний, при этом концентрация маркера, ассоциированная с высоким риском органического повреждения миокарда у новорождённых не была определена. Наиболее высокие значения определены при поступлении в ОРИТ. Операционная травма не повышала показатель. По мере стабилизации состояния пациентов в группах отмечено значимое снижение

тропонина Т к 7-м суткам (соматическая $\chi^2 = 24,1$ и хирургическая $\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$). Значения концентрации тропонина Т в исследуемых группах не имели предсказательной ценности в отношении исхода. У новорождённых с ведущей сердечно-легочной дезадаптацией работа сердечной мышцы в условиях высокой постнагрузки и низкого ударного объёма ЛЖ сопровождалась высокими значениями тропонина Т, на первые сутки прогностическая ценность маркера выявлена относительно расчета потребности в инотропной терапии. Тропониновый тест остается ранним маркером повреждения кардиомиоцитов, мы считаем низкую специфичность тропонинового теста достоинством, поскольку он даёт возможность оценки энергетических резервов миокарда в зависимости от тяжести и скорости развития критических состояний и независимо от вида патологии. Современные диагностические тенденции подтверждают перспективность подходов, основанных на измерении двух и более биомаркеров в дополнение к тропонину.

Схожая динамическая картина определена у фермента КК-МВ, пиковые концентрации Тр-Т коррелировали с пиковыми уровнями КК-МВ со значимым отставанием после 3-х суток в хирургической группе с наличием механической деструкцией тканей. Взаимосвязь между маркерами отмечена в исследованиях А. М. Чаулина и соавт. [97, 212]. В первые сутки после рождения на фоне перестройки системы кровообращения нагрузка на миокард высока, развитие полиорганной недостаточности усугубляло течение миокардиальной ишемии (концентрации кардиомаркеров в группах сопоставимы, а в абсолютных значениях выше у соматических пациентов). Хирургическое лечение значимо повлияло на рост показателей к концу первых суток, с третьих суток межгрупповые отличия утрачены за исключением маркера NT-proBNP – общепризнанного маркера дисфункции ЛЖ, ХСН у взрослых [97, 101]. Нормальные значения концентрации NT-proBNP у новорождённых не определены по причине изменчивости и высоких значений на первой неделе жизни. Первые сутки гемодинамической перестройки в сочетании с экстракардиальной патологией у новорождённых сопряжены с дисбалансом в автономной регуляции

сократительной функции сердца и кровотока в коронарных сосудах. В нашем исследовании разнонаправленная динамика маркера в группах зависела от профильности и связанной с нею потребности в сочетании направлений интенсивной терапии. В соматической группе регресс NT-proBNP от 5 414 пг/мл (3 652; 8 886) до 2 100 пг/мл (1 210; 4 263) ($\chi^2 = 24,4$; $p = 0,0001$) нами рассматривался как специфический маркер разрешения гиперводемического статуса на фоне сердечно-сосудистой дезадаптации. Значимая динамика на этапах в группе достигнута водемической рестрикцией, стимуляцией диуреза, разрешением отечного синдрома (потеря массы тела, $\chi^2 = 9,11$; $p = 0,028$). Контроль проводимой экстренной гидратации в соматической группе представлен динамикой показателей ВСП: снижением индекса напряжения менее 1 036 усл. ед. (Se 90 %; Sp 65 %), снижением волн LF менее 27 % (Se 88 %; Sp 63 %). Чувствительным показателем необходимости диуретической терапии в группе был изолированный рост высокочастотного спектра более 35 %: AUROC $0,72 \pm 0,006$, (95 % CI 69,4–87,7).

К третьим суткам послеоперационного периода констатирован рост NT-proBNP от 5 895 пг/мл (3 101; 9 500) до 7 640 пг/мл (4 100; 9 800); OR 9,5 (95 % CI 4,2; 23,1). Лабильность объёмов инфузии за этот период, и избыточная, на наш взгляд, доля интраоперационной инфузии, объёмы которой достигали 10 мл/кг за час, то есть, до 50–70 % от физиологической потребности за время операции, определили значимость прироста NT-proBNP. Дополнительный объём экстренной регидратации 10 мл/кг за час влиял на концентрацию маркера: $\chi^2 = 13,3$, $p = 0,003$. Подтверждения получены методом ROC-анализа: инфузионная нагрузка в режиме экстренной регидратации в составе предоперационной подготовки сопряжена с ранним ростом пептида (NT-proBNP) от 2 300 до 6 600 пг/мл (Se 82 %; Sp 58 %) к концу 1-х суток. Доказана значимость контроля кумулятивного баланса: в хирургической группе отрицательный баланс –3 мл/кг и менее за 1-е сутки (Se 89 %; Sp 56 %) отражал отсутствие дополнительной водной нагрузки, баланс +7 мл/кг (Se 73 %; Sp 83 %) и более соответствовал проведению дополнительной инфузии; в соматической – 4 мл/кг

(Se 80 %; Sp 64 %) и 14 мл/кг (Se 57 %; Sp 85 %) соответственно. Толерантность к инфузионной терапии определяется зрелостью сердечно-сосудистой системы, функционированием фетальных коммуникаций, тяжестью полиорганной недостаточности [3, 166, 171]. По полученным данным хирургическая группа пациентов была уязвима по всем критериям. Наши наблюдения подтвердили важность определения NT-proBNP при высоких рисках волемической перегрузки, позволяющего своевременно сокращать темп инфузии, при необходимости включать в терапию диуретики. Рост NT-proBNP в послеоперационном периоде у новорождённых с хирургической патологией требовал пересмотра качественно-количественного состава инфузионной терапии с приоритетом рестрикции объёма и достижением снижения концентрации NT-proBNP к 7-м суткам ($\chi^2 = 19,1$; $p = 0,0001$). Тесная корреляционная связь между кардиомаркерами, показателем перегрузки малого круга кровообращения (ДЛА) и индексом напряжения проявилась на 3-и сутки после операции (подтверждено факторным анализом). Мы полагаем, что коррекция патологических потерь, непреднамеренная интраоперационная гиперволемиа, медикаментозная вазоплегия, гипоальбуминемия в первые сутки после операции объясняли пиковый рост маркера к концу первых суток и его стабильность в течение трех дней, с дальнейшим снижением.

В настоящее время научным сообществом уделяется большое внимание неблагоприятным эффектам гиперволемии и связанным с нею рискам в интенсивной терапии. Прометной Д. В с соавт. демонстрируют высокое отношение шансов летального исхода, сопряженное с перегрузкой жидкости на 3-и сутки пребывания в ОРИТ: (OR 39,47; 95 % CI 1,24–1 253,27), выделяя фазовость изменений: в первые трое суток приоритетным фактором была гиперволемиа, к 7-м суткам – задержка элиминации жидкости [166]. Гиперволемию рассматривают как фактор, неблагоприятно влияющий на функционирование центральной нервной, респираторной, сердечно-сосудистой, почечной систем, сопряженный с ростом осложнений и летальности [289]. Установлено, что перегрузка жидкостью более чем на 15 % приводит к

выраженным нарушениям кислородного статуса и сопровождается увеличением длительности ИВЛ, к продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре [243]. В периоперационном повреждении гликокаликса отмечена роль медиаторов воспаления, ANP, высвобождаемых при больших объемах инфузии, чем обосновано предпочтение поддержания нормального объема циркулирующей крови без гиперволемических пиков [167, 205]. Lex D. J. и соавт. утверждают, что перегрузка жидкостью в раннем послеоперационном периоде связана с высокой смертностью и осложнениями [290]. Ряд авторов придерживается мнения, что контроль жидкостного баланса необходимо осуществлять с периоперационного этапа. Наиболее обсуждаемым в последнее время является вопрос выбора приемлемого режима инфузионной терапии интраоперационно [171]. Доказано, что монотерапия кристаллоидами при рефрактерной интраоперационной гиповолемии снижала доставку кислорода в ткани и задержку послеоперационного восстановления [107]. Определено, что у новорожденных с гастрошизисом на каждые дополнительно введенные 17 мл/кг в сутки периоперационно длительность вентиляции лёгких после операции увеличивается на 1 день [288]. В нашем исследовании объем интраоперационной инфузии сбалансированным солевым раствором согласовывался с общепринятыми значениями 10 мл/кг за 1 час [171, 321]. Мы расценивали эту тактику, как либеральную, приводящую в первые сутки послеоперационного периода к перегрузке жидкостью интерстициального пространства, избыточной гемодилюции, со снижением доставки кислорода, повреждением гликокаликса и повышением риска послеоперационных осложнений [314, 362]. Именно поэтому в последние годы в интенсивной терапии и анестезиологии большую популярность, основанную на качественной доказательной базе, набирает рестриктивная стратегия инфузионной терапии, предусматривающая дотацию жидкости в объеме физиологической потребности с пролонгированной коррекцией исходного дефицита жидкости, ранним подключением вазопрессоров и гиперонкотического раствора альбумина. В публикации [51] представлен протокол терапии транзиторной ишемии миокарда у недоношенных, в котором основанием для

назначения кардиотонических препаратов и ограничения инфузионной терапии (на 20–30 % от расчетной и доводить до нормы к концу первой недели) было снижение систолической функции миокарда левого желудочка по данным эхо-кардиографии сердца, наличие клинической картины, снижение АД, увеличение фермента КФК и коэффициента де Ритиса. Нами доказано, что стандарт неинвазивного мониторинга гемодинамики, показатели сократительной функции ЛЖ, линейные размеры сердца на всех этапах исследования у новорождённых в тяжёлом состоянии не обладали прогностической ценностью. Разнонаправленный динамический спектр кардиомаркеров не соответствовал стабильности показателей неинвазивной гемодинамики. При напряженной работе миокарда значение водного баланса в первые сутки было прогностически приоритетным. Сообщается, что объём выделенной жидкости в первые сутки менее 20 % от введенного объёма увеличивал риск летального исхода в 12 раз, увеличение объёма потерь жидкости до 80 % от введенного способствовало значительному снижению риска смерти пациента [158]. Однако авторы предостерегают, что ограничение жидкости, дополненное при необходимости инотропной или вазопрессорной поддержкой для гарантии перфузии органов и поддержания стабильного перфузионного давления в почках, улучшало результаты интенсивной терапии, но было сопряжено с интрагломерулярной гипертензией и развитием ОПП [3, 171]. В своей работе [158] А. В. Прахов и соавт. акцентировали внимание на важности вторых суток в пересмотре тактики инфузионной терапии, изменения стратегии в сторону рестрикции, отметив, что это не согласуется с более поздними сроками других работ. Миронов П. И. рассматривал перегрузку жидкостью как значимый фактор развития ОПП при сепсисе у детей [120]. Было установлено, что перегрузка жидкостью более 5 % на 2-е сутки после операции связана с увеличением частоты развития ОПП, а в 1-е сутки оказало влияние на продолжительность госпитализации. Это положение обсуждалось другими авторами при развитии критических состояний у детей [218, 220, 277]. Авторы другой работы – М. В. Эрман и Т. М. Первунина [227] – утверждали, что частота развития острого повреждения почек вследствие

перинатальной гипоксии у новорождённых различного гестационного возраста высока и составляет 15,6–38,0 %, а у оперированных по поводу врождённых пороков сердца – 62–64 %. Микроальбинурию расценивают как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков и факторов риска развития поражений органов-мишеней, в т. ч. нарушения фильтрационной способности почек [26]. В доступной литературе сведений о микроальбинурии у новорождённых в критических состояниях нам не встречалось. По нашим данным, микроальбинурия в первые сутки после хирургического лечения встречалась значительно чаще, чем у пациентов с соматической патологией ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,042$), шансы ренальной потери альбумина в хирургической группе в 3,1 раза выше, чем в соматической группе (OR 3,1; 95 % CI 1,7; 39). Показатель микроальбинурии в хирургической группе в первые 3 суток после операции определял необходимость инфузии вазопрессоров при значениях более 35 мг/л (Se 87 %; Sp 74 %). В обеих группах определена прогностическая способность этого показателя относительно выбора режима трансфузии альбумина на третьи сутки. В соматической группе при альбинурии более 40 мг/л (Se 72 %; Sp 87 %) трансфузию следует проводить в пролонгированном режиме (более 12 часов). Если потери белка с мочой в первые сутки после хирургического лечения более 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %) AUROC 0,84 (SE 0,035, $p = 0,000$), показано введение альбумина 10 % из расчета 10 мл/кг в сокращенном режиме (до 12 часов). Время введения препарата считается значимым для достижения целевых показателей белка и улучшения клинических результатов. В исследовании A. Greissman и соавт. [238] было установлено, что непрерывная инфузия более эффективна для повышения уровня концентрации альбумина в плазме с течением времени из-за более длительного периода полувыведения. Наши данные показали, что у новорождённых соматического профиля следовало придерживаться пролонгированной трансфузии при альбуминемии менее 25 г/л (Se 59 %; Sp 92 %), AUC 0,75 (SE 0,06; $p = 0,000$), а сокращенное введение было приемлемым при концентрации менее 28 г/л, но выше 25 г/л (Se 52 %; Sp 81 %), AUROC 0,71 (SE 0,07; $p = 0,002$). В первые сутки после операции показанием к

продолжительной трансфузии также был уровень альбумина в крови менее 25 г/л (Se 52 %; Sp 86 %) AUROC 0,72 (SE 0,045). Положительные эффекты в виде быстрой стабилизации показателей гемодинамики, коррекции гипопроотеинемии, уменьшения длительности искусственной вентиляции легких отмечены при трансфузии 20 % раствора альбумина в раннем послеоперационном периоде у новорождённых, прооперированных по поводу ВПР ЖКТ [90].

В настоящее время лидирующим фактором риска наступления летального исхода, как у взрослых, так и у детей признаётся прогрессирование СПОН [147, 161]. Голомидов А. В. и соавт. [147] рекомендуют использовать в прогнозировании исходов СПОН у доношенных новорождённых шкалу pSOFA, а у недоношенных детей с низкой массой тела – шкалу nSOFA. В нашей работе шкала aSOFA [221], разработанная и широко используемая в научных исследованиях нашей кафедры, показала высокую прогностическую ценность относительно наступления летального исхода. Валидность шкалы доказана возможностями метода ROC-анализа: площади под ROC-кривыми (от 0,90 до 0,99) демонстрировали силу моделей с высокой дискриминационной способностью, нозологически детерминированной. Послеоперационный период сопряжён с ростом органной недостаточности до 10 баллов (Se 98 %; Sp 93 %) в первые сутки и 6 баллов (Se 98,6 %; Sp 95 %) к концу недели, оценка по aSOFA 11 баллов и выше прогнозировала высокие риски 28-суточной летальности. В соматической группе прогностическая ценность шкалы к 7-м суткам значительно снижена без потери значимости. В нашем исследовании отсутствовали пациенты с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

В литературе широко освещены результаты сравнительного анализа отдельных неспецифических прогностических маркеров с объективными шкалами СПОН, риска летального исхода. В нашей работе интерес представляла теснота связи балльных оценок с такими показателями, как индекс напряжения и NT-proBNP. Динамика значений AUROC индекса напряжения на этапах схожа с aSOFA. При поступлении пороговые cut-off индекса напряжения в группах выше в соматической: 2 733 (Se 94 %; Sp 74 %) против 1 906 (Se 93 %; Sp 76 %) в

хирургической. Площадь под ROC-кривой максимальна на 7-е сутки исследования у новорождённых после хирургического лечения. Риски летального исхода определялись ростом ИН более 2 920 усл. ед. (Se 96 %; Sp 92 %), значение 6 940 усл. ед. было с максимальным значением Sp. По литературным данным, рекомендовано использовать индекс напряжения как показатель динамики состояния у новорождённых как с синдромом дыхательных расстройств, так и с поражениями центральной нервной системы [73]. Однако на наш взгляд, высокие значения индекса напряжения у здоровых новорождённых (от 6 284 до 8 141 усл. ед.) при большом вариационном размахе (155–213 мс) и крайне низкой аМо (21–16 %) не может интерпретироваться как «норма». В группах с патологией дыхательной и центральной систем и у умерших пациентов показатели ИН и вариационного размаха в 2–3 раза меньше, а аМо достигала до 70 %. Наши значения в большей мере согласовались с работой [113]. Прогностическую ценность NT-proBNP приобрёл к 7-м суткам в группах равноценно: в группе 1 концентрация маркера более 7 400 пг/мл (Se 96 %; Sp 94 %), в группе 2 – пороговое значение более 8 550 пг/мл (Se 98 %; Sp 93 %). Разноплановая прогностическая ценность выявлена у NT-proBNP на этапах в исследованиях у детей [96, 156].

Возможности современных статистических программ позволяют создавать расчетные прогностические модели с оценкой вероятности наступления и/или ненаступления изучаемого исхода, осложнения манипуляций, выбора направления интенсификации терапии [64]. Методом логистической регрессии и графических выражений формул была продемонстрирована значимость сердечного индекса и индекса напряжения для предсказательной вероятности гемодинамической перегрузки у новорождённых после оперативного лечения. Для новорождённых соматического профиля определена ценность NT-proBNP на третьи сутки для оценки вероятности перегрузки жидкостью и потребности применения диуретиков (Приложение Б).

Нами показано, что риск осложнений составил (52,5 % ± 8,0) %, прогностическими показателями при поступлении были рост индекса экстракции

кислорода более 0,43 (Sp 99,8 %), AUROC $0,71 \pm 0,06$ (95 % CI 59,7–82,3), $p = 0,000$; к третьим суткам рост индекса напряжения более 3 531 усл. ед. (Sp 99,6 %), AUROC $0,75 \pm 0,06$, (95 % CI 62,4–87,6), $p = 0,000$. Доказана значимость ИН в качестве ориентира инициации вазопрессорной (инотропной) поддержки. Наибольший рост потребности в инфузии катехоламинов отмечен в интервале значений ИН от 1 000 до 2 000 усл. ед. к концу первых суток. В комплексе с другими показателями в хирургической группе риски необходимости медикаментозной стабилизации центральной гемодинамики выросли при значениях индекса более 2 280 усл. ед. (Se 72 %; Sp 69 %). Было определено критическое пороговое значение ИН 1 130 усл. ед. (Se 71 %; Sp 83 %) AUROC $0,851 \pm 0,052$ для начала респираторной поддержке в первые 3 суток для пациентов с ведущей сердечно-легочной недостаточностью.

Значение боли в патогенезе критических состояний у новорождённых освещено в литературе недостаточно. При этом доказано, что выраженность боли имеет связь с ВСП у взрослых [17, 91]. Недостаточность послеоперационной анальгезии связана с отсутствием/неэффективностью предоперационного обезболивания. По данным С. В. Groenewald и соавт. [337] эффективное обезболивание достигнуто только у 25 % детей, на следующие сутки после операции выраженный болевой синдром отмечен у 17 % детей. К особенностям болевой реакции у новорождённых относят гипералгезию [293, 334]. Не выработан универсальный подход к оценке неонатальной боли, широко рекомендуется применение эффективных оценочных шкал (CRIES, NFCS, DAN, CHEOPS) [143]. Показателями уровня послеоперационного стресса могут быть повышение уровней глюкозы, печеночных ферментов и билирубина в сыворотке крови в ближайшем послеоперационном периоде, однако эти показатели неспецифичны [98, 349]. В нашей работе продемонстрированы патогенетические связи эффектов болевого стимула и физиологических реакций: изменение частоты сердечных сокращений 125–147 уд. в мин., среднего артериального давления 42–62 мм рт. ст., перфузионного индекса с 0,9 до 1,6 усл. ед. Смещение пороговых точек к нижним интервальным границам: ЧСС 126 уд. в мин. (Se 74 %; Sp 58 %),

САД 46 мм рт. ст. (Se 97 %; Sp 57 %), индекс перфузии 1,3 (Se 71 %; Sp 72 %) мы считали косвенными показателями адекватного обезболивания. Прогностическая способность ИН относительно эффективности обезболивания в двух группах нами расценена как неудовлетворительная. В 68 % случаев обезболивание послеоперационного периода проводилось методом эпидуральной анальгезии. Положительные эффекты эпидуральной послеоперационной анальгезии неоспоримы в абдоминальной неонатальной хирургии [229].

Таким образом, сочетание неинвазивности метода кардиоинтервалографии, патогенетической неспецифичности и чувствительности к регуляторному дисбалансу с малоинвазивностью и малообъёмностью забора материала для определения маркеров кардиоренального синдрома позволяют считать эти исследования приоритетными у новорождённых, эффективно использовать их предсказательную способность в комплексе персонифицированной терапии критических состояний. В ходе исследования была разработана программа коррекции инфузионной, вазоактивной поддержек для новорождённых с учетом хирургической и соматической профильных принадлежностей. Оценена её практическая эффективность в группах. В соматической группе получено значимое снижение длительности основных направлений интенсивной терапии (потребности в ИВЛ, снижение фармакологической нагрузки), более быстрое разрешение СПОН на этапах. В абсолютных значениях получено снижение количества пациентов, которым требовалась интенсификация терапии, связанная с рисками полипрагмазии. В хирургической группе значительно было снижено количество трансфузий альбумина и ротаций вазопрессоров. Установлена целесообразность подбора и коррекции гемодинамической поддержки на основании разработанной программы. Использование стратегии, сочетающей фактическую и прогностическую ценности показателей вариабельности сердечного ритма в комплексе кардиоренальных маркеров и данных эхокардиографического исследования, позволяло значимо улучшить результаты интенсивной терапии у новорождённых в критических состояниях.

ВЫВОДЫ

1. Индекс напряжения является неспецифическим маркером срыва адаптации нервной системы. У новорождённых индекс напряжения менее 500 усл. ед. является показателем адаптации автономной нервной системы к воздействию стресс-факторов, риск срыва адаптации сопряжен с индексом напряжения от 1 000 до 2 500 усл. ед. Показатель стресс-нормы у детей от 1 года до 4 лет составил 600 усл. ед., у детей от 5 до 15 лет значения индекса составили 250 усл. ед. Снижение индекса напряжения в 2 раза соответствует разрешению регуляторного перенапряжения.

2. Интенсивность гемодинамической поддержки определяется ростом индекса напряжения. Риск наращивания дозы катехоламинов по достижению значений индекса в хирургической группе более 3 000 усл. ед., в соматической группе – более 4 500 усл. ед. Наибольший рост потребности в вазоактивной поддержке отмечен в интервале значений индекса от 1 000 до 2 000 усл. ед. Показатель более 4 000 усл. ед. на третьи сутки имеет высокую прогностическую способность относительно неблагоприятного исхода наряду с такими высоковалидными показателями, как оценка полиорганной недостаточности по шкале aSOFA и концентрацией маркера NT-proBNP.

3. У детей старшего возраста с соматической патологией режим и объём экстренной регидратации полиионными солевыми растворами 10–15 мл/кг за час оказывает значимый симпатолитический эффект в виде роста вариабельности сердечного ритма за счет стимуляции волн низких частот LF. У новорождённых с соматической патологией снижение доли высоких HF сопряжено со срывом симпатической адаптации.

4. Однонаправленная тесная связь индекса напряжения с концентрацией кардиальных маркеров (креатинкиназы MB, миоглобина, NT-proBNP) стабильна в первые трое суток развития критических состояний. Рост маркера NT-proBNP у новорождённых с сердечно-легочной дезадаптацией более 4 000 пг/мл на 3-и сутки и более 8 000 пг/мл в послеоперационном периоде требует

ограничения объёма суточной гидратации с подключением диуретической терапии.

5. Линейные данные ЭХО-КГ, показатели сократительной способности миокарда новорождённых в тяжёлом состоянии обладают прогностической ценностью. Сердечный индекс менее 2,8 л/мин/м² является критическим показателем гемодинамической нестабильности, требует подключения вазопрессорной и/или инотропной поддержки. На третьи сутки сердечный индекс и индекс напряжения имеют прогностическую способность относительно ограничения инфузионной терапии и подключения диуретической терапии.

6. Концентрация альбумина в моче является чувствительным маркером течения кардиоренального синдрома и показателем для трансфузии альбумина у новорождённых в критических состояниях. Регресс проявлений кардиоренального синдрома сопровождается снижением индекса напряжения и разрешением микроальбуминурии к 7-м суткам. Критическая гипоальбуминурия, требующая трансфузии альбумина, определена концентрациями: при поступлении у новорождённых с сердечно-легочной дезадаптацией более 80 мг/л (Se 54 %; Sp 99,2 %), в раннем послеоперационном периоде – более 100 мг/л (Se 57 %; Sp 82 %).

7. Возможности математической модели с целевым показателем длительности проведения вазоактивной и респираторной поддержек, парентерального питания, процентом ограничения дотации жидкости на 1-е, 3-и, 7-е сутки позволяют прогнозировать темп интенсификации терапии у новорождённых с различной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Патогенетически обоснованным является использование возможностей метода кардиоинтервалографии в интенсивной терапии у детей разных возрастов.

2. Целесообразно использовать показатели variability сердечного ритма с целью постоянного мониторинга, выведение трендов индекса напряжения для оценки динамических сдвигов автономной нервной системы у детей в критических состояниях.

3. Снижение индекса напряжения в 2 раза в течение трёх дней у детей в критических состояниях соответствует разрешению регуляторного перенапряжения автономной нервной системы.

4. Оптимальным способом контроля гиперволемической перегрузки у новорождённых с ведущей сердечно-легочной дезадаптацией является динамика NT-proBNP: регресс от 8 307 пг/мл (3 600; 9 000) до 2 100 пг/мл (1 210; 4 263) может рассматриваться как специфический маркер разрешения гиперволемического статуса. Ограничение объёма вводимой жидкости следует рассчитывать в зависимости от значений индекса напряжения и (или) применения формул. Суточный баланс за первые сутки рекомендовано не превышать более чем на 5 мл/кг; кумулятивный баланс – не более 15 мл/кг на третьи сутки.

5. В первые сутки после операции у новорождённых рост NT-proBNP от 4 710 пг/мл (3 400; 6 989) до 7 640 пг/мл (4 100; 9 000) требует пересмотра качественно-количественного состава инфузионной терапии с приоритетом ограничения объёма вводимой жидкости и с достижением отрицательного суточного баланса на первые сутки.

6. Целевым показателем вазопрессорной (инотропной) поддержки является значение сердечного индекса более $3,5 \text{ л/мин/м}^2$ у новорождённых с хирургической патологией, менее $5,6 \text{ л/мин/м}^2$ – у новорождённых с соматическими заболеваниями.

7. Прогностическим маркером трансфузии альбумина у новорождённых является уровень концентрации альбумина в моче. При сердечно-легочной недостаточности в раннем неонатальном периоде при альбуминурии более 40 мг/л трансфузию альбумина 10 % из расчета 10 мл/кг обосновано проводить в пролонгированном режиме (более 12 часов). Если потери белка с мочой в первые сутки после хирургического лечения более 100 мг/л, то показано введение альбумина 10 % из расчета 10 мл/кг в сокращенном режиме (до 12 часов).

8. В особо сложных случаях для прогнозирования длительности интенсификации заместительной терапии у новорождённых рекомендовано использовать математические формулы, учитывающие персонализированные клинико-лабораторные данные (Приложение В).

9. Коррекцию объёма вводимой жидкости у новорождённых в критических состояниях рекомендовано проводить под контролем динамики индекса напряжения и концентрации NT-proBNP.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
аМо	амплитуда моды
АНС	автономная нервная система
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТФ	аденозинтрифосфат
БПФ	быстрое преобразование Фурье
ВАП	вазопрессорная поддержка
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПР	вегетативный показатель ритма
ВПР ЖКТ	врождённый порок развития желудочно-кишечного тракта
ВПС	врожденный порок сердца
ВС	вазоплегический синдром
ВСР	вариабельность сердечного ритма
ГНОКБ	Государственная Новосибирская областная клиническая больница
ГПУВ	генератор патологически усиленного возбуждения
ДЛА	давление в легочной артерии
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИВР	индекс вегетативного равновесия
ИМ	инфаркт миокарда
ИН	индекс напряжения (или SI, индекс Баевского)
ИО	индекс оксигенации
ИУО	индекс ударного объема
ИУР	индекс ударной работы
КДО	конечный диастолический объемам

КДР	конечный диастолический размер
КИГ	кардиоинтервалография
КК-МВ	креатинкиназа МВ
КМО	критерий Кайзера – Майера – Олкина
КОД	коллоидно-осмотическое давление
КРС	кардиоренальный синдром
КСБ	критерий сферичности Бартлетта
КСО	конечный систолический объем
КСР	конечный систолический размер
ЛГ	легочная гипертензия
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МГК	метод главных компонент
Me	медиана
МКК	малый круг кровообращения
Mo	мода
МПД	максимальный диастолический потенциал
НЭК	некротический энтероколит
Огр.ФП	ограничение потребности в жидкости
ОПП	острое почечное повреждение
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПАПР	показатель активности регуляторных процессов
ПД	потенциал действия
ПД	пульсовое давление
ПЖ	перегрузка жидкостью
ПИ (PI)	перфузионный индекс
ППт	пороговый потенциал
ПП	правое предсердие
ПЭА	продленная эпидуральная анальгезия

ПЭП	парентеральное питание
P50	парциальное напряжение O ₂ при сатурации гемоглобина, составляющей 50 %
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РДС	респираторный дистресс синдром
РНС	ранний неонатальный сепсис
САД	среднее артериальное давление
СВ	сердечный выброс
СВР	синдром воспалительной реакции
СИ	сердечный индекс
СИБ	спектральный индекс variability
СЛН	лёгочно-сердечная недостаточность
СН	сердечная недостаточность
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
Тр-I	тропонин I
Тр-T	тропонин T
УО	ударный объем
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФУ ЛЖ	фракции укорочения левого желудочка
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральной нервной системы
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭП	энтеральное питание
ЭР	экстренная регидратация
AgRP	(agouti-related peptide) нейропептид, вырабатываемый в головном
пептид	мозге нейроном AgRP
ANOVA	многофакторным дисперсионным анализом
ANP	предсердный натрийуретический пептид
aSOFA	SOFA, адаптированная к неонатальному периоду
AUROC	площадь под кривой

BE	избыток оснований
BNP	мозговой натрийуретический пептид
CHAID	Chi Squared Automatic Interaction Detection
Cut-off	точка отсечения
DI	доверительный интервал
Fi O ₂	фракция вдыхаемого кислорода
HF	волны высоких частот
IC	индекс централизации
LF	волны низкой мощности
MPAP	среднее давление в легочной артерии
NPY	нейропептид Y
NT-proBNP	N-терминальный пептид мозгового натрийуретического пептида
PCO ₂	парциальное давление углекислого газа
PEEP	положительное давление в конце выдоха
pH	водородный показатель
PIP	пиковое давление вдоха
PNN50	процент NN50 от общего количества последовательных пар NN-интервалов, различающихся более чем на 50 миллисекунд, полученный за весь период записи
POMC	(proopiomelanocortin) проопиомеланокортин
Q25	нижний 25 квартиль
Q75	верхний 75 квартиль
OR	отношение шансов (Odds Ratio)
RR	кардиоцикл
ScvO ₂	насыщение центральной венозной крови кислородом
Se	чувствительность
SERCA	Ca ²⁺ -АТФазы
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Sp	специфичность
SpO ₂	насыщение артериальной крови кислородом, измеренное

	методом пульсоксиметрии
SvO_2	сатурация гемоглобина венозной крови
TP	волны общей мощности
ULF	волны ультранизкой частоты
VAR	вариационный размах
VLF	волны очень низкой мощности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автономная нервная система и ее дисбаланс в нейрореанимации / К. А. Попугаев, А. Ю. Лубнин, М. В. Забелин, А. С. Самойлов // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 137–142.
2. Александрович, Ю. С. Анестезия в педиатрии / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 160 с.
3. Александрович, Ю. С. Волемиическая поддержка при критических состояниях у детей : пособие для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – Санкт-Петербург : изд-во СПбГПМУ, 2019. – 123 с.
4. Александрович, Ю. С. Интенсивная терапия критических состояний у детей: пособие для врачей / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург : изд-во «Н-Л», 2014. – 975 с.
5. Александрович, Ю. С. Интенсивная терапия новорождённых / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – Санкт-Петербург : изд-во «Н-Л», 2013. – 672 с.
6. Александрович, Ю. С. Оценка тяжести состояния новорождённых детей в критическом состоянии, нуждающихся в межгоспитальной транспортировке / Ю. С. Александрович, К. Ю. Пшениснов, В. В. Андреев [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 31–38.
7. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний : Справочник / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – Санкт-Петербург : Питер, 2010. – 248 с.
8. Александрович, Ю. С. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорождённых / Ю. С. Александрович, Е. В. Паршин, К. В. Пшениснов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 36–42.
9. Александрович, Ю. С. Сердечно-лёгочная реанимация у детей : Пособие для врачей. // Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов. – Санкт-Петербург : изд-во СПбГПМУ, 2018. – 208 с.

10. Александрович, Ю. С. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей / Ю. С. Александрович, И. В. Александрович, К. В. Пшениснов // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 3. – С. 24–31.
11. Алипов, Н. Н. Основы медицинской физиологии. Учебное пособие / Н. Н. Алипов. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : «Практика», 2016. – 496 с.
12. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, А. П. Гаврилушкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2002. – № 24. – С. 69–85.
13. Анализ нутритивной поддержки новорождённых с критическими врожденными пороками сердца, рожденных в перинатальном центре / Н. А. Петрова, Е. А. Курзина, В. Г. Никифоров [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 24–33.
14. Анурьев, А. М. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорождённых / А. М. Анурьев, В. И. Горбачев. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8. – С. 63–69.
15. Аншелес, А. А. Ядерная кардиология / А. А. Аншелес, В. Б. Сергиенко. – Москва : ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021. – 511 с.
16. Ардашев, А. В. Практические аспекты современных методов анализа variability сердечного ритма. Книга препараты / А. В. Ардашев, А. Ю. Лоскутов. – Москва : Медпрактика-М, 2011. – 127 с.
17. Астахов, А. А. Концепция кровообращения для анестезиолога и реаниматолога: монография / А. А. Астахов, А. А. Астахов-мл. – Челябинск : изд-во Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2014. – 191 с.
18. Бабошина, Н. В. Возрастные особенности формирования системы микроциркуляции, ее регуляторных механизмов и резервных возможностей в периоды младшего школьного, подросткового и юношеского возраста : специальность 1.5.5. «Физиология человека и животных» : диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Бабошина Наталья Владимировна ; Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохинохина. – Москва, 2021. – 178с. – Библиогр. : с. – Текст :

непосредственный.

19. Бабунц, В. Азбука анализа variability сердечного ритма / В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. – Ставрополь : Принт-мастер, 2002. – 112 с.

20. Баевский, Р. М. Анализ variability сердечного ритма с помощью комплекса «Варикард» и проблема распознавания функциональных состояний / Р. М. Баевский // Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы. – Москва, 2000. – С. 167–178.

21. Баевский, Р. М. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108–127.

22. Баевский, Р. М. Оценка адаптационного риска в системе донозологического контроля / Р. М. Баевский, А. Г. Черникова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2014. – № 10. – С. 1180–1194.

23. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – Москва : Медицина, 1997. – 234 с.

24. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – Москва Медицина, 1979. – 298 с.

25. Баиров, В. Г. Врожденные пороки развития пищеварительного тракта у новорождённых / В. Г. Баиров, С. А. Караваева, А. А. Попов // Методичка по порокам ЖКТ. – Санкт-Петербург : ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, 2015. – 49 с.

26. Батрак, Г. А. Мониторинг факторов риска и микроальбуминурии как методы профилактики развития хронической болезни почек // Г. А. Батрак, А. Н. Бродовская // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 7. – С. 33–36.

27. Бельхеева, Р. К. Преобразование Фурье в примерах и задачах. учебное пособие / Р. К. Бельхеева – Новосибирск : РИЦ НГУ, 2014. – 81 с.

28. Беляева, И. А. Физическое развитие и состав тела недоношенных младенцев на первом году жизни: связь потенциалов внутриутробного и постнатального роста / И. А. Беляева, М. В. Окунева, Е. П. Бомбардинова //

Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 132–137.

29. Бирюкова, С. В. Нутритивная поддержка детей от 0 до 3 лет с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде : специальность 14.00.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бирюкова Светлана Рубеновна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова. – Москва, 2014. – 26 с. : ил. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты : Российский нац. исслед. мед. ун-т им. Н. И. Пирогова. – Текст : непосредственный.

30. Блинецова, Е. А. Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития / Е. А. Блинецова, Л. К. Антонова, А. Н. Малинин // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 36–43.

31. Бокерия, Л. А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретации, клиническое использование / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // Анналы Аритмологии. – 2009. – № 4. – С. 29.

32. Борисенко, Т. Л. Клиническое значение нелинейных параметров variability сердечного ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т. Л. Борисенко, В. А. Снежицкий, А. В. Фролов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 223–229.

33. Бударова, К. В. Вариабельность ритма сердца при сердечно-легочной недостаточности у новорожденных / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 1. – С. 25–31.

34. Бударова, К. В. Влияние сукцинсодержащих медикаментов на кислородный статус у детей / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, С. В. Данченко // Российские биомедицинские исследования. – 2022. – Т. 7, № 4. – С. 58–61.

35. Бударова, К. В. Значимость маркеров транзиторной ишемии миокарда и гемодинамической перегрузки у новорожденных в критическом состоянии / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 79–86.

36. Бударова, К. В. Микроальбуминурия как индикатор кардиальной и ренальной дисфункции у новорожденных / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 4. – С. 6–11.

37. Бударова, К. В. Динамика маркеров сердечно-сосудистой дезадаптации у новорожденных с хирургической и соматической патологией / К. В. Бударова, М. В. Иванова, М. А. Лыхина // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : тезисы 9-го Общероссийского конференц-марафона и 2-й научно-практической конференции «Педиатрия 21-го века: новые парадигмы в современных реалиях». – Москва, 2023. – С. 97–98.

38. Бударова, К. В. Зависимость гомеостаза новорождённых от качественного состава плановой инфузии / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, С. В. Данченко // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 222–226.

39. Бударова, К. В. Обратная сторона экстренной регидратации у новорожденных / К. В. Бударова, С. В. Данченко, Ю. В. Яковлева // Flores vitae, педиатрия и неонатология : тезисы 8-й Общероссийской конференции. – Москва, 2022. – С. 6.

40. Бударова, К. В. Сравнительная оценка информативности шкал полиорганной недостаточности у новорождённых с некротизирующим энтероколитом / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, С. И. Сирота // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 81–85.

41. Буштырев, В. А. Стратегия снижения неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорождённых детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Буштырев Валерий Александрович ; Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова. – Москва, 2017. – 266 с. – Библиогр. : с. 254–263 – Текст : непосредственный.

42. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Н. И. Булаева, О. И. Громова, Е. З. Голухова // Креатив Кардиология. – 2015. – № 3.

– С. 42–55.

43. Вариабельность сердечного ритма и методы ее оценки. / Е. З. Голухова, А. М. Алиева, Т. Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2009. – № 1. – С. 76–82.

44. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии. – Санкт-Петербург : АООТ Типография «Правда», 2000. – 65 с.

45. Варианты седации детей с черепно-мозговой травмой после декомпрессивной трепанации / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Политравма. – 2021. – № 2. – С. 34–41.

46. Вегетативная нервная система у новорождённых детей при оперативных вмешательствах / В. А. Михельсон, А. Д. Сепбаева, Е. Ю. Берсенев [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 5. – С. 26.

47. Вегетативная регуляция сердечного ритма (обзор) / Т. Ф. Миронова, В. А. Миронов, Т. Ю. Обухова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 10, № 165. – С. 90–105.

48. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] / под ред. А. М. Вейна. – Москва : Мед. информ. агентство, 2003. – 749 с.

49. Вельков, В. В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – Т. 2, № 38. – С. 90–100.

50. Вельтищев, Ю. Е. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии / Ю. Е. Вельтищев, Н. С. Кисляк. – Москва : «Медицина», 1979. – 624 с.

51. Виноградова, И. В. Терапия нарушений сердечно-сосудистой системы у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела / И. В. Виноградова // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 6, № 9. – С. 160–164.

52. Виноградова, И. В. Транзиторная ишемия миокарда у новорождённых

/ И. В. Виноградова, Д. О. Иванов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 343–347.

53. Власов, А. А. Боль у новорождённых детей / А. А. Власов // Медицина неотложных состояний. – 2018. – Т. 6, № 93. – С. 7–11.

54. Влияние волемического статуса на концентрацию предсердного натрийуретического пептида у кардиохирургических пациентов / Б. А. Аксельрод, А. В. Губко, О. В. Дымова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – Т. 16, № 1. – С. 32–38.

55. Волемический статус и фазовый подход к терапии критических состояний — новые возможности и перспективы / В. В. Кузьков, Е. В. Фот, А. А. Сметкин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 65–70.

56. Володин, Н. Н. Парентеральное питание новорождённых. Клинические рекомендации / под ред. Н. Н. Володиной. – Москва, 2015. – 32 с.

57. Восстановить гликокаликс! Есть ли возможности? / С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, М. Е. Политов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 102–110.

58. Вскармливание и постнатальный рост недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / И. И. Рюмина, Е. А. Кириллова, М. В. Нароган [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1. – С. 98–107.

59. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж.Э. Холл; пер. с англ. Л. В. Трубецкая [и др.] ; под ред. В. И. Кобрин. – Мрсква : Логосфера, 2008. – Гл. 14–15. – С. 173–194.

60. Галагудза, М. М. Гибернация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики / М. М. Галагудза, Д. Л. Сонин, И. В. Александров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 9–15.

61. Гены, стволовые клетки и биологические пейсмейкеры / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, А. Х. Меликулов [и др.] // Анналы аритмологии. – 2009. – № 4. –

С. 68–78.

62. Гомеостаз раннего послеоперационного периода при ортотопической трансплантации печени у детей / А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, А. Н. Колосов [и др., в том числе К. В. Бударова] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 4 (212). – С. 98–106.

63. Гречко, А. В. Современные аспекты взаимосвязи функционального состояния автономной нервной системы и клинико-лабораторных показателей гомеостаза организма при повреждениях головного мозга / А. В. Гречко, Ю. Ю. Кирячков, М. В. Петрова // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 2. – С. 79–86.

64. Григорьев, С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36–45.

65. Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни / Л. А. Кравцова, Н. П. Котлукова, М. А. Школьников [и др.]. – Москва, 2001. – 21 с.

66. Гурова, О. А. Вариабельность сердечного ритма у детей дошкольного возраста / О. А. Гурова // Новые исследования. – 2009. – № 3. – С. 33–37.

67. Девайкин, Е. В. Состояние центральной гемодинамики и вегетативного статуса при спинальной анестезии у детей раннего возраста / Е. В. Девайкин, А. И. Свалов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2010. – № 4 (2). – С. 25–31.

68. Диагностика повреждения миокарда у недоношенных детей с транзиторной ишемией сердца в раннем неонатальном периоде / О. А. Ваземиллер, А. А. Ваганов, Н. К. Голубенко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 38–43.

69. Динамика объёма гибернированного миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии на фоне модуляции сердечной сократимости / В. А. Аманатова, Т. М. Ускач, А. А. Сафиуллина [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 3. –

С. 45–52.

70. Динамика структурных и функциональных параметров сердца у детей первого года жизни, перенесших транзиторную ишемию миокарда в раннем неонатальном периоде / А. А. Лебедеенко, Т. Д. Тараканова, Т. Б. Козырева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 53–59.

71. Добротворская, С. Г. Онтогенез вегетативной нервной системы: Учебно-методическое пособие / С. Г. Добротворская, Т. Л. Зефирова. – Казань : Казанский (Приволжский) федеральный университет, 2015. – 41 с.

72. Долгова, З. Ф. Особенности перинатального анамнеза и variability сердечного ритма у недоношенных детей первого года жизни, рожденных с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела / З. Ф. Долгова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 6. – С. 20–25.

73. Дымова, О. В. Современные биомаркеры в кардиологии / О. В. Дымова // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 118–123.

74. Елоев, А. О. Возможности кардиоинтервалографии в диагностике поражений нервной системы у новорождённых детей / А. О. Елоев, Р. Г. Биченов, И. А. Горюнов // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 1. – С. 8.

75. Жиркова, Ю. В. Нутритивная поддержка в послеоперационном периоде у новорождённых / Ю. В. Жиркова, Ю. И. Кучеров, В. В. Лазарев // Детская хирургия. – 2017. – № 2. – С. 29–34.

76. Заболотский, Д. В. Ребенок и регионарная анестезия – зачем? куда? и как? / Д. В. Заболотский, В. А. Корячкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 243–253.

77. Заднипрятый, И. В. Особенности развития митохондриальной дисфункции при гипоксических состояниях / И. В. Заднипрятый, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева // International scientific review. – 2016. – С. 249–251.

78. Заднипрятый, И. В. Триггерные факторы апоптоза кардиомиоцитов у новорождённых / И. В. Заднипрятый, О. С. Третьякова, Т. П. Сатаева // МиД. – 2014. – Т. 2, № 57. – С. 23–28.

79. Зайратьянц, О. В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики / О. В. Зайратьянц, О. Д. Мишнев, Л. В. Кактурский // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 6. – С. 3–11.

80. Закономерности реакции автономной нервной системы на инфузионную нагрузку в комплексе интенсивной терапии у детей: проспективное сравнительное исследование / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2022. – № 3. – С. 133–144.

81. Зарубина, И. В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. / И. В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31–48.

82. Значение N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в прогнозировании острого повреждения почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / М. В. Мензоров, А. М. Шутов, В. И. Мидленко [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 78–84.

83. Значение различных методов анализа variability сердечного ритма в кардиологии / С. С. Ильина, А. С. Чернеев, И. П. Ефимова [и др.] // Вестник ОГУ. Естественные науки. – 2003. – № 5. – С. 115–120.

84. Иванов, Д. О. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорождённых с нарушением энергетического обмена : проект протокола / Д. О. Иванов, Т. К. Мавропуло. – Саранск : Мордовская республиканская центральная клиническая больница, 2016. – 18 с.

85. Иванова, Н. А. Микроальбумин мочи – высокоинформативный, простой и доступный маркер прогнозирования гипергидратации при проведении инфузионной терапии у пациентов с абдоминальным сепсисом / Н. А. Иванова, И. Н. Лейдерман // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2019. – Т. 10-1, № 37. – С. 39–43.

86. Изменение variability сердечного ритма у пациентов с разными клиническими формами ишемической болезни сердца / С. Булгакова, С. Булгаков,

Н. Захарова [и др.] // Врач. – 2017. – Т. 28, № 6. – С. 55–57.

87. Изучение статистических характеристик взаимодействия низкочастотных колебаний в вариабельности ритма сердца и кровенаполнения дистального сосудистого русла у здоровых лиц и пациентов, перенесших инфаркт миокарда / В. А. Шварц, А. С. Караваев, Е. И. Боровкова [и др.]. // Саратовский научно-методический журнал. – 2015. – № 11 (4). – С. 537–42.

88. Изучение энергетического обмена у детей с онкологическими заболеваниями / М. В. Коновалова, А. Ю. Вашура, Д. В. Литвинов [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – № 2. – С. 90–93.

89. Имплантация модулятора сердечной сократимости при хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, результаты 6-месячного наблюдения ста пациентов / У. М. Тскач, О. В. Сапельников, А. А. Сафиуллина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(1):30-37.

90. Инфузионная терапия у новорождённых детей / Е. А. Жуков, Д. А. Борцов, А. Н. Обедин, М. В. Анненков // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 23–31.

91. Использование нелинейных параметров вариабельности сердечного ритма для выявления стресса / Д. А. Димитриев, Е. В. Саперова, А. Д. Димитриев, Э. Р. Салимов. // Журн. мед.-биол. исследований. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 265–274.

92. Исследование динамики временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма при реконструктивных операциях на сонных артериях / Е. Ю. Берсенев, М. В. Баранов, В. В. Валетова [и др.] // материалы IV Всеросс. симпозиума с междунар. уч. «Вариабельность сердечного ритма. Теоретические аспекты и практическое применение», 19–21 нояб. 2008 г. – Ижевск, 2008. – С. 36–39.

93. К вопросу об оценке функциональных возможностей вегетативной нервной системы у новорождённых на основе изучения сердечного ритма / Л. Н. Боярская, Ю. В. Котлова, Л. В. Кравец [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 149–151.

94. Кардиореспираторное мониторирование у здоровых детей первого

года жизни / Н. А. Рыбалко, Н. Н. Кораблева, Н. П. Котлукова [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 8–15.

95. Киреев, С. С. Боль и стресс у новорождённых (обзор литературы) / С. С. Киреев // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 328–342.

96. Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорождённых / В. А. Желев, С. В. Барановская, Е. В. Михалев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 86–90.

97. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А. М. Чаулин, Л. С. Карслян, Е. В. Григорьева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 11. – С. 66–75.

98. Клиническая физиология и клиническая фармакология современной инфузионной терапии циркуляторного шока (обзор литературы) / И. А. Йовенко, А. В. Царев, Е. А. Кузьмова [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 5. – С. 52–65.

99. Клинический опыт применения мониторинга непрерывного неинвазивного артериального давления (CNAР) во время хирургических вмешательств у детей / Н. П. Леонов, В. В. Щукин, К. Р. Гаспарян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 118–127.

100. Ковтун, О. П. Транспортабельность новорождённых на этапе предтранспортировки / О. П. Ковтун // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 51–59.

101. Кожевникова, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4–16.

102. Козлов, И. А. Метиленовый синий как ингибитор гиперпродукции эндогенного оксида азота при коррекции постперфузионной сосудистой недостаточности / И. А. Козлов, В. Н. Попцов, А. В. Алферов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 7–12.

103. Корж, А. Н. Кардиоренальный синдром от патофизиологии к лечению

/ А. Н. Корж // Урология. Неврология. Андрология. – 2015. – № 2. – С. 55–60.

104. Крыжановский, Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы : генераторные механизмы нейропатологических синдромов / Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицина, 1980. – 358 с.

105. Кумулятивный баланс инфузионной терапии новорождённых с некротическим энтероколитом / К. В. Бударова, И. А. Альянов, С. И. Сирота, А. Н. Шмаков // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, № 3. – С. 66–70.

106. Куприянова, О. О. Вариабельность сердечного ритма у новорождённых детей с перинатальным поражением центральной нервной системы / О. О. Куприянова, Т. А. Домарева // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 35–38.

107. Кучеров, Ю. И. Интраоперационная инфузионная терапия у новорождённых детей / Ю. И. Кучеров, Ю. В. Жиркова, М. М. Нассер // Детская хирургия. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 130–134.

108. Ледяйкин, В. И. Влияние эпидуральной анальгезии на гемодинамику и маркеры стресса при ортопедических операциях у детей / В. И. Ледяйкин, Н. А. Пятаев // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 27–31.

109. Леонов, В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. П. Леонов. – Текст : электронный // Биометрика : Интернет-портал. – URL: https://biometrica-tomsk.ru/biostat_6.htm (дата обращения 15.03.17).

110. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.

111. Лычкова А.Э. Пептидергическая и серотонинергическая регуляция поджелудочной железы // А. Э. Лычкова, А. М. Пузиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 6. – С. 74–81.

112. Любошевский, П.А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности / П. А. Любошевский, А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой

боли. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 4–21.

113. Малюга, О. М. Применение кардиоинтервалография для оценки тяжести состояния новорождённых / О. М. Малюга, О. В. Невская // Бюллетень медицинской науки. – 2018. – Т. 1, № 9. – С. 83–85.

114. Мамий, В. И. Оценка функционального состояния. Вариабельность ритма сердца и вегетативный баланс / В. И. Мамий. – Санкт-Петербург, 2003. – 40 с.

115. Мамонова, С. Б. Вариабельность сердечного ритма у школьников 7–15 лет с деформирующими заболеваниями костно-мышечной системы / С. Б. Мамонова, С. А. Сабурцев, В. Н. Крылов // Физиология. – 2016. – № 1. – С. 51–62.

116. Маринкин, И. О. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 43–49.

117. Место низкомолекулярных гепаринов в интенсивной терапии печеночной недостаточности / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 110–114.

118. Методика оценки эффективности послеоперационного обезболивания / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Д. С. Марамыгин [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 24–28.

119. Миночкин, П. И. Результаты холтеровского мониторирования новорождённых детей с полиорганной недостаточностью / П. И. Миночкин, Д. К. Волосников, В. А. Миронов // Детские болезни сердца и сосудов. – 2012. – № 1. – С. 58–62.

120. Миронов, П. И. Сравнительная оценка клинической эффективности инфузионной терапии сбалансированными и несбалансированными растворами при сепсисе у детей / П. И. Миронов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 44–48.

121. Митохондриальная ДНК – кандидатный маркер полиорганной

недостаточности у кардиохирургических пациентов / А. В. Понасенко, А. В. Цепочкина, А. А. Ивкин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 52–59.

122. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму) / В. М. Михайлов. – Иваново : ООО «Нейрософт», 2017. – 516 с.

123. Мухаметшин, Р. Ф. Предикторы потребности коррекции терапии во время транспортировки новорождённого / Р. Ф. Мухаметшин, О. П. Ковтун, Н. С. Давыдова // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 4. – С. 12-18.

124. Налобина, А. Н. К вопросу о возрастной физиологической норме при оценке показателей вариабельности сердечного ритма у детей первого года жизни / А. Н. Налобина, Е. С. Стоцкая // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12 (11). – С. 2366–2372. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36697> (дата обращения: 03.01.2024). – Текст : электронный.

125. Некоторые аспекты восстановительного лечения и первичной реабилитации детей с цереброкардиальным синдромом / Е. А. Дегтярева, О. И. Жданова, А. А. Михеева [и др.] // Кардиосоматика. – 2011. – № 2 (1). – С. 18–23.

126. Неудахин, Е. В. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией / Е. В. Неудахин, О. Е. Талицкая // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 77–84.

127. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонификации (обзор литературы) / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48–57.

128. Николаева, Т. Н. Исходное состояние и динамика показателей сердечного ритма у недоношенных новорождённых в периоде ранней постнатальной адаптации / Т. Н. Николаева, В. В. Дашичев // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 27–31.

129. Новиков, В. С. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. / В. С. Новиков. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2000. – 383 с.

130. Новый способ фармакологической коррекции постгипоксической кардиопатии новорождённых детей / Л. А. Балыкова, С. В. Гарина, И. С. Назарова [и др.] // Медицинский Совет. – 2018. – № 2. – С. 19-25.

131. Носырев, С. П. Основания анестезиологии и реаниматологии / С. П. Носырев, А. Н. Коваленко. – Москва : Ключ-С, 2014. – 216 с.

132. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, по достижении возраста доношенности / И. А. Беляева, Л. С. Намазова-Баранова, Е. П. Бомбардирова, М. В. Окунева. // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, № 6. – С. 436–445.

133. Нутритивный статус и тканевый состав тела у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / А. Ю. Вашура, М. В. Коновалова, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Онкогематология. – 2011. – № 4. – С. 27–32.

134. Объективизация прогноза исходов послеоперационного периода в абдоминальной хирургии новорожденных / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салганова. – 2019. – № 3. – С. 65–68.

135. Овсянников, Д. Ю. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, С. Д. Ахвледиани // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 1. – С. 55–73.

136. Одинак, М. М. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии / М. М. Одинак, Е. Б. Шустов, С. В. Коломенцев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 2, № 38. – С. 145–152.

137. Опыт применения натрийуретического пептида в комплексной диагностике и лечении новорождённых с сердечной недостаточностью / И. Н. Масленникова, Е. Л. Бокерия, Т. Ю. Иванец [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 133–143.

138. Орбели, Л. А. Избранные труды. В 5 томах. Том 2. Адаптационно-трофическая функция нервной системы / Л. А. Орбели. – Москва : Академия наук

СССР, 1962. –1500, [608] с. – Текст : непосредственный.

139. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у детей с задержкой внутриутробного развития / И. Н. Петрова, Е. А. Трубачев, Т. В. Коваленко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 3. – С. 40–45.

140. Особенности variability сердечного ритма у новорождённых / О. С. Панина, А. Р. Киселев, Е. И. Боровкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 52–57.

141. Особенности вегетативной регуляции суточного ритма сердца и нормативные параметры интервала Q–T у доношенных новорождённых детей / С. В. Зевальд, Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 6. – С. 13–17.

142. Островский, О. В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии / О. В. Островский, В. В. Ткачева, В. О. Островская // Спецвыпуск Лаборатория. – 2013. – № 2. – С. 31–36.

143. Оценка и профилактика боли у новорождённых. / Л. А. Левченко, И. Г. Хмелевская, Т. А. Агаркова [и др.] // Научный электронный журнал INNOVA. – 2017. – Т. 1, № 6. – С. 31–35.

144. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорождённых, рожденных с внутриутробной задержкой роста / Д. О. Иванов, Л. В. Козлова, В. В. Деревцов [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 53–63.

145. Патент 2414167 Российская Федерация, МПК А61В 5/04444. Способ оценки variability ритма сердца у детей раннего возраста : № 2009146156/14 : заявл. 15.12.2009 : опубл. 20.03.2011 / С. М. Кушнир, Л. К. Антонова, Б. В. Палюх, Н. И. Кулакова ; заявитель и патентообладатель Тверской гос. тех. ун-т, Тверская гос. мед. академия Росздрава. – 9 с.

146. Патент 2491884 Российская Федерация, А61В 5/0402. Способ оценки вегетативного статуса у детей первого года жизни : 2012117302/14 : заявл. 27.04.2012 : опубл. 10.09.2013 / Налобина А. Н., Стоцкая Е. С. ; заявитель и правообладатель Налобина А. Н., Стоцкая Е. С.

147. Патогенез, прогнозирование и исходы синдрома полиорганной недостаточности у новорождённых (обзор) / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 37–49.

148. Периоперационная инфузионная терапия у взрослых / С. В. Бобовник, Е. С. Горобец, И. Б. Заболотских [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 4. – С. 17–33.

149. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. / И. Н. Лейдерман, А. И. Грицан, И. Б. Заболотских [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. – 2018. – № 3. – С. 5–21.

150. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью / И. Б. Заболотских, К. М. Лебединский, В. С. Афончиков [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 5. – С. 6–22.

151. Персистирующее критическое состояние у новорождённых / А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев, В. Г. Мозес, К. Б. Мозес // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 74–83.

152. Персонализированный подход к мониторингу и терапии критических состояний / М. Ю. Киров, В. В. Кузьков, Е. В. Фот [и др.] // *Вестник Российской академии наук*. – 2023. – Т. 93, № 3. – С. 275–282.

153. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин. – пер. с англ. / под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

154. Показатели кислородного статуса как маркеры дисфункции почек у новорождённых в критическом состоянии / Е. В. Паршин, Ю. С. Александрович, Л. А. Кушнерик [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2010/ – Т 6, № 2. – С. 62–67.

155. Показатели стресс-ответа в зависимости от методики анестезии при коррекции аноректальных аномалий у детей / Ю. С. Александрович, Г. Н. Алимханова, К. В. Пшениснов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2023. – № 2. – С. 58–64.

156. Попов, Д. А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном

периоде / Д. А. Попов, А. А. Хрусталева // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 13–21.

157. Поражение эндотелия при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как мотив выбора инфузионной терапии / А. С. Коротаев, В. А. Ратников, И. С. Симутис [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 6. – С. 83-90.

158. Прахов, А. В. Болезни сердца плода и новорождённого ребенка / А. В. Прахов, В. А. Гапоненко, Е. Г. Игнашина. – Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2001. – 186 с.

159. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий: монография / В. И. Страшнов, О. Н. Забродин, А. Д. Мамедов [и др.] // Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2015. – 160 с.

160. Проблемы диагностики инфаркта миокарда у новорождённых после острой интранатальной асфиксии тяжелой степени с развитием органического поражения ЦНС / Д. Б. Моисеев, В. Н. Подкопаев, К. В. Ватолин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 1. – С. 64–67.

161. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности / А. С. Радивилко, Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 6. – С. 15–21.

162. Прогнозирование ответа на инфузионную нагрузку: современные подходы и перспективы / Я. Ю. Ильина, В. В. Кузьков, Е. В. Фот [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 25–34.

163. Прогностическая модель как способ формализации результатов исхода критических состояний в хирургии новорождённых / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Сибирский медицинский вестник. – 2018. – № 3. – С. 3–8.

164. Проект клинического протокола «Парентеральное питание новорождённых» / Е. В. Грошева, Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2013. – № 2. – С. 89–97.

165. Прозирование результатов лечения новорожденных с врождёнными

пороками развития желудочно-кишечного тракта / К. В. Бударова, А. Н. Шмаков, М. Н. Чеканов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 190 (6). – С. 96–103.

166. Прометной, Д. В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии / Д. В. Прометной, Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснгов // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 12–26.

167. Протоколизированно-персонифицированный подход к управлению гемодинамикой при высокотравматичных операциях на органах брюшной полости / К. Е. Харламов, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 1. – С. 56–62.

168. Пшениснгов, К. В. Клиническое значение исследования концентрации лактата у новорождённых в критическом состоянии / К. В. Пшениснгов, Ю. С. Александрович, С. А. Блинов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 37–43.

169. Расход энергии в покое у новорождённых в критических состояниях, обусловленных острой гипоксией / А. Н. Шмаков, В. А. Касымов, О. В. Гришин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 46–50.

170. Рекомендации по послеоперационному обезболиванию у детей / Д. К. Азовский, Ю. С. Александрович, А. Ваняркина [и др.] – Текст : электронный // Ассоциация детских анестезиологов-реаниматологов России : Интернет-портал. – URL: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ-ОБЕЗБОЛИВАНИЕ-У-ДЕТЕЙ.doc (live.com) (дата обращения: 12.01.2024).

171. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций / Ю. С. Александрович, Н. Ю. Воронцова, В. А. Гребенников [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 68–84.

172. Роль персонализированной медицины в отделении реанимации и интенсивной терапии / К. С. Иванова, А. Э. Цыганкова, Ю. А. Коваленко [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2018. – № 1. – С. 38–42.

173. Российская Федерация. Законы. Об основах охраны здоровья

граждан в Российской Федерации : Закон РФ от 21.11.2011 N 323-ФЗ : [принят Государственной Думой 1 ноября 2011 года]. – Москва, 2011. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

174. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – Москва : Оверлей, 2000. – 200 с.

175. Рябыкина, Г. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев – Москва : Медпрактик, 2005. – 222 с.

176. Савенкова, Н. Д. Острое повреждение почек у детей / Н. Д. Савенкова, М. А. Чемоданова, Е. А. Панков // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 26–34.

177. Саломатин, С. Б. Спектральные методы формирования, обработки и анализа сигналов : учебно-методическое пособие / С. Б. Саломатин – Минск : БГУИР, 2010. – 102 с.

178. Саперова, Е. В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике / Е. В. Саперова, И. В. Вахлова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 117–127.

179. Сатвалдиева, Э. А. Нутритивная терапия белково-энергетической недостаточности при сепсисе у детей / Э. А. Сатвалдиева, Г. З. Ашурова // Клиническое питание и метаболизм. – 2022. – Т. 3, № 4. – С. 217–229.

180. Сафарян, А. С. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. / А. С. Сафарян, В. Д. Саргсян. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2693. – Текст : электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 2693. – URL: https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2693?locale=ru_RU (дата обращения: 26.03.2024).

181. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – Москва, 1979. – 120 с.

182. Сирота, С. И. Оптимизация интенсивной терапии новорождённых с врожденными торакообдоминальными пороками развития : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сирота Сергей Иванович ; Новосибирская государственная медицинская академия – Новосибирск, 2005. – 139 с., Библиогр. :

с. 136–138. – Текст : непосредственный.

183. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / Л. А. Кричевский, В. Ю. Рыбаков, А. А. Дворянкин, Д. Н. Проценко // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 94–102.

184. Сичкарь, И. Ю. Эпидуральная анестезия у новорождённых и грудных детей с хирургическими заболеваниями / И. Ю. Сичкарь, И. И. Афуков // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 47–54.

185. Снисарь, В. И. Лактат, как предиктор тяжести и смертности детей и новорождённых в критическом состоянии / В. И. Снисарь, Д. Н. Сурков // Боль, заболевания и интенсивная терапия. – 2015. – № 4. – С. 17–24.

186. Соболев, А. В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени / А. В. Соболев. – Москва : Медпрактика, 2009. – 172 с.

187. Сobotка, Л. Основы клинического питания. ESPEN Европейское Общество Клинического Питания и Метаболизма / под. ред. Л. Сobotка. – 4-е изд. ; пер. с англ. – ESPEN, 2015. – 392 с.

188. Соколов, С. Ф. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / С. Ф. Соколов // Сердце. – 2001. – № 2. – С. 72–76.

189. Сокологорский, С. В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы / С. В. Сокологорский // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 4. – С. 22–29.

190. Соловьева, Г. А. Характеристика состояния вегетативной регуляции по результатам анализа вариабельности сердечного ритма у недоношенных новорождённых с перинатальным поражением центральной нервной системы / Г. А. Соловьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 10–13.

191. Состояние миокарда новорождённых после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В. П. Булатов,

Л. К. Фазлеева, М. Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 5. – С. 98–100.

192. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорождённых с церебральной ишемией / Е. И. Науменко, И. А. Гришуткина, Е. С. Самошкина [и др.] // Современные проблемы науки и образования : сетевое издание. – 2022. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31800> (дата обращения: 18.03.2023) – Текст : электронный.

193. Спектральный анализ ритма сердца в оценке вегетативного статуса у детей / О. Ю. Чиркова, Н. Б. Хаспекова, С. М. Чечельницкая [и др.] // Школа здоровья. – 1999. – Т. 6, № 1. – С. 90–101.

194. Старостина, Л. С. Особенности функционирования пищеварительной системы у детей раннего возраста: коррекция наиболее частых расстройств / Л. С. Старостина, Е. А. Яблокова // РМЖ. – 2017. – № 19. – С. 1335–1340.

195. Степанова, О. А. Поддержание водно-электролитного баланса у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Степанова О. А. // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 85–92.

196. Суворова, Л. В. Особенности сердечного ритма дошкольников в норме и при патологии по данным кардиоинтервалографии / Л. В. Суворова // Нижегородский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 30–35.

197. Ткаченко, Б. И. Нормальная физиология: учебник / под ред. Б. И. Ткаченко – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.

198. Третьякова, О. С. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты / О. С. Третьякова, И. В. Заднипрный // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 52–62.

199. Тумаева, Т. С. Новорождённые группы высокого риска и электрофизиологическая активность сердца в период ранней адаптации / Т. С. Тумаева, Л. А. Балыкова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 141–147.

200. Тумаева, Т. С. Постнатальная адаптация и предикторы развития кардиocereбральных нарушений у детей первого года жизни, перенесших внутриутробную гипоксию : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тумаева Татьяна Станиславовна ; Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва. – Саранск, 2019. – 295 с. – Библиогр. : 289–294. – Текст : непосредственный.

201. Узунова, А. Н. Влияние эрготропной терапии на показатели variability сердечного ритма у детей с церебральной ишемией / А. Н. Узунова, М. В. Назарова // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 5. – С. 51–57.

202. Фелькер, Е. Ю. Физиологические особенности ребенка с позиций регионарной анестезии / Е. Ю. Фелькер, Н. С. Малашенко // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 213–216.

203. Фолков, Б. Кровообращение ; перевод с английского / Б. Фолков, Э. Нил. – Москва : «Медицина», 1976. – 463 с.

204. Хаспекова, Н. Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца / Н. Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 14–23.

205. Хмельницкий, И. В. Оценка variability ритма сердца в анестезиологической практике / И. В. Хмельницкий, В. И. Горбачев, С. М. Горбачева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 1. – С. 53–58.

206. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, С. В. Зевальд [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 27–30.

207. Хроническая сердечная недостаточность : Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / Российское кардиологическое общество. – Москва, 2020. – 155 с.

208. Хубутя, М. Ш. Нутритивная поддержка детей в интенсивной терапии / М. Ш. Хубутя, Т. С. Попов, А. И. Салтанова // Парентеральное и энтеральное

питание / под ред. С. С. Патрикова, М. Ш. Хубутя, Т. С. Поповой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 800 с.

209. Целенаправленная оптимизация гемодинамики в периоперационном периоде: возможности и перспективы / К. В. Паромов, А. И. Ленкин, В. В. Кузьков [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 59–66.

210. Цибулькин, Н. А. Кардиоренальный синдром: патогенез, клиническая картина / Н. А. Цибулькин, А. А. Новожилова, И. М. Хакимова // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 2. – С. 274–278.

211. Цой, Е. Г. Вариабельность сердечного ритма в оценке адапционных процессов у новорождённых / Е. Г. Цой, Л. Н. Игишева, А. Р. Галеев // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 23–27.

212. Чаулин, А. М. Высокочувствительные сердечные тропонины (hs-Tn): методы определения и основные аналитические характеристики / А. М. Чаулин, О. Е. Абашина, Д. В. Дупляков. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2590. – Текст : электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20 (2). – С. 2590. – URL: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/2590/2226> (дата обращения : 23.03.2023).

213. Чаулин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (S4). – С. 4140. – URL : <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/4140/3141> (дата обращения : 23.03.2023).

214. Черний, В. И. Актуальные аспекты инфузионной терапии. / В. И. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2015. – Т. 3, № 66. – С. 43–53.

215. Швалев, В. Н. Морфологические основы иннервации сердца / В. Н. Швалев, А. А. Сосунов, Г. М. Гуски. – Москва : Медицина, 1992. – С. 142–198.

216. Шилко, В. И. Количественное определение кардиомаркера тропонина I в диагностике постгипоксических повреждений миокарда у новорождённых детей

/ В. И. Шилко, Н. В. Галышева, Е. В. Николина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 13–17.

217. Шлык, Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография / Н. И. Шлык. – Ижевск : изд-во Удмуртского ун-та, 2009. – 255 с.

218. Шмаков, А. Н. Гипотермия, гликемия, лактатемия как предикторы течения послеоперационного периода в хирургии новорождённых / А. Н. Шмаков, К. В. Бударова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 1. – С. 44.

219. Шмаков, А. Н. Десятилетний катамнез новорождённых в критических состояниях / А. Н. Шмаков, Н. Л. Елизарьева, В. Н. Кохно // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 3. – С. 71-75.

220. Шмаков, А. Н. Клиническая физиология в интенсивной педиатрии : учебное пособие / под ред. А. Н. Шмакова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2014. – 384 с.

221. Шмаков, А. Н. Критические состояния новорождённых (технология дистанционного консультирования и эвакуации) / А. Н. Шмаков, В. Н. Кохно. – Новосибирск, 2007.

222. Шмаков, А. Н. Особенности анестезии у новорождённых / А. Н. Шмаков // Анестезия, реанимация, интенсивная терапия : учебное пособие / Е. А. Елизарьева, Ю. Г. Зайнутдинов, М. Е. Иванцов [и др.] – Новосибирск, 2016. – 526 с.

223. Шмаков, А. Н. Протокол. Нутритивная терапия детей в критических состояниях / А. Н. Шмаков, Ю. С. Александрович, С. М. Степаненко // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 14–23.

224. Шмаков, А. Н. Сепсис: объект сотрудничества педиатра и анестезиолога-реаниматолога: руководство для врачей : монография / А. Н. Шмаков, К. В. Бударова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2022. – 135 с. – тираж 500 шт. – ISBN: 978-5-299-01107-4.

225. Шпак, Л. В. Кардиоинтервалография и ее клиническое значение : учебно-методическое пособие для врачей, интернов, ординаторов, аспирантов, терапевтов, кардиологов / Л. В. Шпак. – Тверь : «Фактор», 2002. – 232 с.

226. Эпидемиология острого почечного повреждения у детей А. Л. Музуров, Д. В. Зверев, Т. Ю. Абасеева [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 7. – С. 30–39.
227. Эрман, М. В. Кардиоренальный синдром у детей / М. В. Эрман, Т. М. Первунина // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 27–31.
228. Этюды регионарной анестезии у детей / С. В. Ражев, С. М. Степаненко, В. А. Сидоров [и др.]. – Москва : Олма-Пресс, 2001. – 192 с.
229. Эффективность эпидуральной аналгезии у новорождённых детей с хирургическими заболеваниями / С. Ю. Сичкарь, И. И. Афуков, О. В. Кошко [и др.] // Вестник РГМУ. – 2015. – № 3. – С. 10–3.
230. Юрьева, Э. А. Стресс. Адаптационный синдром. Участие в патогенезе болезней у детей / Э. А. Юрьева, Е. С. Воздвиженская, Е. И. Шабельникова // Практика педиатра. – 2020. – № 1. – С. 14–21.
231. Яблучанский, Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.
232. Яцкевич, Е. С. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибилляций и трепетаний предсердий / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
233. 11C-metahydroxyephedrine defects persist despite functional improvement in hibernating myocardium / J. A. Fallavollita, M. D. Banas, G. Suzuki [et al.] // J Nucl Cardiol. – 2010. – Vol. 17 (1). – P. 85–96. DOI: 10.1007/s12350-009-9164-z.
234. A «Hibernating-Like» viable state induced by lentiviral vector-mediated pigment epithelium-derived factor overexpression in rat acute ischemic myocardium / Y. Yuan, B. Huang, H. Miao [et al.] // Hum Gene Ther. – 2019. – Vol. 30 (6). – P. 762–776. DOI: 10.1089/hum.2018.186.
235. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis / E. Fallon, D. Nehra, A. Potemkin [et al.] // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2012. – Vol. 36 (5). – P. 506–523.

236. Acute to chronic postoperative pain in children: preliminary findings / M. A. Fortier, J. Chou, E. L. Maurer, Z. N. Kain // *J Pediatr Surg.* – 2011. – Vol. 46 (9). – P. 1700–5.

237. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study / N. Mehta, L. Bechard, D. Zurakowski [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 102 (1). – P. 199–206.

238. Albumin bolus administration versus continuous infusion in critically ill hypoalbuminemic pediatric patients / A. Greissman, P. Silver, L. Nimkoff, M. Sagy. // *Neonatal and Pediatric Intensive Care.* – 1996. – Vol. 22 (5). – P. 495–9. DOI: 10.1007/BF01712175.

239. Analysis and measurement of the sympathetic and sensory innervation of white and brown adipose tissue / C. H. Vaughan, E. Zarebidaki, J. C. Ehlen, T. J. Bartness // *Methods Enzymol.* – 2014. – Vol. 537. – P. 199–225. DOI: 10.1016/B978-0-12-411619-1.00011-2.

240. Anderson, R. Development of atrioventricular specialized tissue in human heart / R. Anderson // *Br. Heart J.* – 1972. – Vol. 34. – P. 1205–1214.

241. Anderson, R. The disposition and innervation of atrioventricular ring specialized tissue in rats and rabbits / R. Anderson // *J. Anat.* – 1972. – Vol. 113. – P. 197–211.

242. Andreis, D. T. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-andHyde conundrum / D. T. Andreis, M. Singer // *Intensive Care Medicine.* – 2016. – Vol. 42 (9). – P. 1387–1397. DOI: 10.1007/s00134-016-4249-z

243. Arikan, A. A. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children / A. A. Arikan, M. Zappitelli, S. L. Goldstein [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 238–253.

244. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery / A. Messina, C. Robba, L. Calabro [et al.] // *Crit Care.* – 2021. – Vol. 25. – P. 43.

245. Association of left ventricular structure and function with peripheral blood

mitochondrial DNA content in a general population / J. Knez, N. Cauwenberghs, L. Thijs [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 214. – P. 180–188.

246. Association of mitochondrial DNA copy number with cardiovascular disease / F. N. Ashar, Y. Zhang, R. J. Longchamps [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2017. – Vol. 2 (11). – P. 1247–1255.

247. Aufieri, R. Multiple organ failure in the newborn / R. Aufieri, S. Picone, P. Paolillo // *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 68–71.

248. Badve, C. A. Neonatal ischemic brain injury: what every radiologist needs to know / C. A. Badve, P. C. Khanna, G. E. Ishak // *Pediatric Radiology*. – 2012. – Vol. 42 (5). – P. 606–619.

249. Bartkowska-Śniatkowska, A. Nutritional therapy in paediatric intensive care units: a consensus statement of the Section of Paediatric Anaesthesia and Intensive Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Polish Society of Neonatology and Polish Society for Clinical Nutrition of Children / A. Bartkowska-Śniatkowska, M. Zielińska, M. Świder // *Anaesthesiology Intensive Therapy*. – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 267–283.

250. Belyaeva, I. Premature infants with IUGR: physical development and body composition / I. Belyaeva, L. Namazova-Baranova, M. Okuneva // *Amer J Perinatol*. – 2018. – Vol. 35 (S01). – P. S1–S26.

251. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients / J. A. Stortz, J. C. Mira, S. L. Raymond [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2018. – Vol. 84 (2). – P. 342–349. DOI: 10.1097/TA.0000000000001758.

252. Bennett, V. A. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes / V. A. Bennett, M. Cecconi // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61 (8). – P. 614–621.

253. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69 (3). – P. 89–95.

254. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery / A. Peco-Antic, I. Vukicevic, J. Kotur [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27 (9). – P. 1620.
255. Blunted functional responses to pre- and postjunctional sympathetic stimulation in hibernating myocardium / V. Ovchinnikov, G. Suzuki, J. M. Canty Jr., J. A. Fallavollita // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 289 (4). – P. 1719–1728.
256. BNP in children with congenital cardiac disease: Is there now sufficient evidence for its routine use? / M. Cantinotti, H. L. Walters, M. Crocetti [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2015. – Vol. 25 (3). – P. 424–437. DOI: 10.1017/S1047951114002133.
257. Bowel perforation in premature infants with necrotizing enterocolitis: risk factors and outcomes / L. Yu, J. Tian, X. Zhao [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice.* – 2016. – Vol. 6. DOI: 10.1155/2016/6134187.
258. Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation / F. C. Geisler, T. Kubiak, K. Siewert, H. Weber // *Biol Psychol.* – 2013. – Vol. 93 (2). – P. 279–86.
259. Cardiorenal syndrome in the pediatric population: A systematic review / S. K. Pradhan, H. Adnani, R. Safadi [et al.] // *Ann Pediatr Card.* – 2022. – Vol. 15. – P. 493–510. DOI: 10.4103/apc.apc_50_22.
260. Case 2: respiratory failure and multiple organ system dysfunction in a 7-day-old infant / K. Poisson, J. J. Lin, A. Chen [et al.] // *Pediatr. Rev.* – 2019. – Vol. 40 (11). – P. 593–595. DOI: 10.1542/pir.2017-0102.
261. Cetinkaya, M. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants / M. Cetinkaya, N. Köksal, H. Özkan // *Am J Crit Care.* – 2012. – Vol. 21 (5). – P. 328–37.
262. Ching-Tai, T. Interaction between the autonomic nervous system and atrial tachyarrhythmias / T. Ching-Tai, Ch. Chuen-Wang, Ch. Shin-Ann // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 83–87.
263. Cholestasis and growth in neonates with gastroschisis / E. M. Fallon, P. D. Mitchell, A. K. Potemkin [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47 (8). – P. 1529–36.
264. Chronic critical illness: application of what we know / M. D. Rosenthal,

A. Y. Kamel, C. M. Rosenthal [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 33 (1). – P. 39–45. DOI: 10.1002/ncp.10024.

265. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level / J. A. Kellum, F. E. Sileanu, R. Murugan [et al.] // *J. Am. Society Nephrology: JASN.* – 2015. – Vol. 26 (9). – P. 2231–2238.

266. Clinical validation of a new wrist continuous noninvasive hemodynamic monitoring system in comparison with invasive radial artery measurement / C. Li, C. Li, W. Zhang [et al.] // *Blood Pressure Monitoring.* – 2017. – Vol. 22 (4). – P. 238–243. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000262.

267. Cohen, H. Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders / H. Cohen, J. Benjamin // *Auton Neurosci.* – 2006. – Vol. 128 (1–2). – P. 1–8.

268. Comparison of blood pressure measurements in the upper and lower extremities versus arterial blood pressure readings in children under general anesthesia / S. Hayes, R. Miller, A. Patel [et al.] // *Medical Devices.* – 2019. – Vol. 12. – P. 297–303.

269. Comparison of methods for estimating glomerular filtration rate in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, E. Macedo, S. Soroko [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 102–107.

270. Connexins and nitric oxide inside and outside mitochondria: significance for cardiac protection and adaptation / M. Shvedova, Y. Anfinogenova, S. V. Popov, D. N. Atochin // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 479.

271. Consensus acute kidney injury criteria integration identifies children at risk for long-term kidney dysfunction after multiple organ dysfunction syndrome / S. M. Gorga, E. F. Carlton, J. G. Kohne [et al.] // *Pediatric Nephrology.* – 2021. – Vol. 36 (6). – P. 1637–1646.

272. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock / J. J. Zimmerman, R. Banks, R. A. Berg [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48 (3). – P. 319–328. DOI: 10.1097/CCM.00000000000004122.

273. Dempsey, E. The use of cardiotoxic drugs in neonates / E. Dempsey, H. Rabe // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46 (2). – P. 273–290. DOI:

10.1016/j.clp.2019.02.010.

274. Depre, C. Mechanisms of cell survival in myocardial hibernation / C. Depre, S. F. Vatner // *Trends Cardiovasc Med.* – 2005. – Vol. 15 (3). – P. 101–110.

275. Doyle, L. W. Postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants / L. W. Doyle, R. A. Ehrenkranz, H. L. Halliday // *Early Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. – Vol. 5. – CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub4.

276. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children / T. Mikhailov, E. Kuhn, J. Manzi [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2014. – Vol. 3. – P. 459–466.

277. Early fluid over- load is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children / Y. Li, J. Wang, Z. Bai [et al.] // *European Journal of Pediatrics.* – 2015. – Vol. 175 (1). – P. 39–48.

278. Early mortality after neonatal surgery: analysis of risk factors in an optimized health care system for the surgical newborn / D. Catre, M. F. Lopes, A. Madrigal [et al.] // *Rev Bras Epidemiol.* – 2013. – Vol. 16 (4). – P. 943–52.

279. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial / T. D. Phan, Y. Uda, P. J. Peyton [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2021. – Vol. 126 (4). – P. 818–825.

280. Effect of NO inhalation on ECMO use rate and mortality in infants born at or near term with respiratory failure / X. Wang, B. Li, Y. Ma [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98 (41). – P. 17139. DOI: 10.1097/MD.00000000000017139.

281. Energy expenditure in infants with congenital heart disease, including a meta-analysis / M. van der Kuip, M. Hoos, P. Forget [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2003. – Vol. 92. – P. 921–927. DOI: 10.1080/08035250310003569.

282. Enhanced parasympathetic tone shortens atrial refractoriness in man / E. N. Prystowsky, G. V. Naccarelli, W. N. Jackman [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – Vol. 51. – P. 96–100.

283. Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome / R. S. Watson, S. S. Crow, M. E. Hartman [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 18 (3). – P. 4–16. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001047.

284. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration / C. Druml, P. E. Ballmer, W. Druml [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 35 (3). – P. 545–56.

285. Evaluation of cord blood creatine kinase (CK), cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and s100B levels in nonreassuring foetal heart rate / K. Irmak, N. Tuten, G. Karaoglu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34 (8). – P. 1249–1254. DOI: 10.1080/14767058.2019.1632285.

286. Fernandez-Lopez, D. Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke / D. Fernandez-Lopez, N. Natarajan, S. Ashwal // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* – 2014. – Vol. 34 (6). – P. 921–932.

287. Fitzgerald, M. What do we really know about newborn infant pain? / M. Fitzgerald // *Exp Physiol.* – 2015. – Vol. 100 (12). – P. 1451–1457.

288. Fluid homeostasis in the neonate / F. O'Brien, I. A. Walker // *Pediatric Anesthesia.* – 2016. – Vol. 17 (31)

289. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study / L. Sinitsky, D. Walls, S. Nadel, D. P. Inwald // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 205–209. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000318. PMID: 25581632

290. Fluid overload is associated with higher mortality and morbidity in pediatric patients undergoing cardiac surgery / D. J. Lex, R. Tóth, N. R. Czobor [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 17 (4). – P. 307–14. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000659

291. Gastrointestinal complications after stage I Norwood versus hybrid procedures / R. Davies, S. Carver, R. Schmidt [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95. – P. 189–195.

292. Guidelines for perioperative care for emergency laparotomy enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations: part 1-preoperative: diagnosis,

rapid assessment and optimization / C. J. Peden, G. Aggarwal, R. J. Aitken [et al.] // *World J Surg.* – 2021. – Vol. 45 (5). – P. 1272–1290. DOI: 10.1007/s00268-021-05994-9.

293. Guidelines on the management of postoperative pain management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the american pain society, the american society of regional anesthesia and pain medicine, and the american society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council / R. Chou, D. B. Gordon, O. A. de Leon-Casasola [et al.] // *The Journal of Pain.* – 2016. – Vol. 17 (2). – P. 131–157.

294. Gut-origin sepsis in the critically ill patient: pathophysiology and treatment / S. F. Assimakopoulos, C. Triantos, K. Thomopoulos [et al.] // *Infection.* – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 751–760. DOI: 10.1007/s15010-018-1178-5.

295. Hahn, R. G. Why are crystalloid and colloid fluid requirements similar during surgery and intensive care? / R. G. Hahn // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2013. – Vol. 30 (9). – P. 515–518.

296. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2 / A. Bissinger, J. Ruxer, R. B. Ahmed, A. Lubinski // *Arch Med Sci.* – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 1073–7.

297. Heart rate variability analysis to evaluate autonomic nervous system maturation in neonates: an expert opinion / H. Patural, P. Franco, V. Pichot, A. Giraud // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 860145. DOI: 10.3389/fped.2022.860145.

298. Heart rate variability as a marker of self-regulation / A. Reynard, R. Gevirtz, R. Berlow [et al.] // *Appl Psychophysiol Biofeedback.* – 2011. – Vol. 36 (3). – P. 209–15.

299. Heart Rate Variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force European Society of cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. // *European Heart Journal.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

300. Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study / H. D. Aya, A. Rhodes, I. Chis Ster [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45 (2). – P. 161–8.

301. High-dose methylprednisolone and endothelial glycocalyx in paediatric heart surgery / E. Pesonen, J. Keski-Nisula, S. Andersson [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2016. – Vol. 60 (10). – P. 1386–1394. DOI: 10.1111/aas.12785.
302. Hunt, C. E. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age / C. E. Hunt // *Semin Perinatol*. – 2006. – Vol. 30 (2). – P. 73–76. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.02.005.
303. Immunological endotyping of chronic critical illness after severe sepsis / B. P. Fenner, D. B. Darden, L. S. Kelly [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 7. – P. 616694. DOI: 10.3389/fmed.2020.616694.
304. Joynt, C. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia – a literature review of pre-clinical and clinical studies / C. Joynt, P. Y. Cheung // *Front. Pediatr*. – 2018. – Vol. 6. – P. 363. DOI: 10.3389/fped.2018.00363.
305. Kim, F. Neonatal sepsis / F. Kim, R. A. Polin, T. A. Hooven // *BMJ*. – 2020. – Vol. 37. – P. 3672. DOI: 10.1136/bmj.m3672.
306. Krejci, V. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis / V. Krejci, L. B. Hildebrand, G. H. Sigurdsson // *Critical Care Medicine*. – 2006. – Vol. 34 (5). – P. 1456–1463.
307. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo / M. Nieuwdorp, T. W. van Haeften, M. C. Gouverneur [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55 (2). – P. 480–486. DOI:10.2337/diabetes.55.02.06.db05-1103.
308. Low serum selenium is associated with the severity of organ failure in critically ill children / M. Broman, M. Lindfors, A. Norberg [et al.] // *Clin. Nutr*. – 2018. – Vol. 37 (4). – P. 1399–1405. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.014.
309. Mann, H. B. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other / H. B. Mann, D. R. Whitney // *Annals of Mathematical Statistics*. – 1947. – Vol. 18. – P. 50–60.
310. Marik, P. E. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding /

P. E. Marik, J. Lemson // *British Journal of Anaesthesia*. – 2014. – Vol. 112 (4). – P. 617–620.

311. Mehta, N. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child / N. Mehta, C. Compher // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2009. – Vol. 33 (3). – P. 260–276.

312. Metabolic homeostasis is maintained in myocardial hibernation by adaptive changes in the transcriptome and proteome / M. Mayr, D. May, O. Gordon [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2011. – Vol. 50 (6). – P. 982–990.

313. Micronutrient status during paediatric critical illness: A scoping review / L. V. Marino, F. V. Valla, R. M. Beattie [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2020. – Vol. 39 (12). – P. 3571–3593. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.015.

314. Mierzewska-Schmidt, M. Intraoperative fluid management in children – a comparison of three fluid regimens / M. Mierzewska-Schmidt // *Anaesthesiology Int. Therapy.* – 2015. – Vol. 47 (2). – P. 125–130.

315. Miller, T. E. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) / T. E. Miller, A. M. Roche, M. Mythen // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2015. – Vol. 62. – P. 158–168.

316. Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation / R. J. Haywood-Watson, J. B. Holcomb, E. A. Gonzalez [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (8). P. e23530. DOI: 10.1371/journal.pone.0023530.

317. Multimodality imaging of myocardial viability: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) / A. G. Almeida, J. P. Carpenter, M. Cameli [et all.] // *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 22 (8). – P. 97–125.

318. Multiple micronutrient plasma level changes are related to oxidative stress intensity in critically ill children / F. V. Valla, M. Bost, S. Roche [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 19 (9). – P. 455–463. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001626.

319. Muraskas, J. FIRS: Neonatal considerations / J. Muraskas, L. Astrug, S. Amin // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 25 (4). – P. 101142. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101142.

320. Nakahira, K. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases / K. Nakahira, S. Hisata, A. M. Choi // *Antioxid Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23 (17). – P. 1329–1350. DOI:10.1089/ars.2015.6407

321. Neonatal fluid management. Best Practice & Research / I. Murat, A. Humblot, L. Girault, F. Piana // *Clin. Anaesthesiology.* – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 365–374.

322. Nguyen, N. L. T. Sensory denervation of inguinal white fat modifies sympathetic outflow to white and brown fat in Siberian hamsters / N. L. T. Nguyen, B. Xue, T. J. Bartness // *Physiol Behav.* – 2018. – Vol. 190. – P. 28–33.

323. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term / K. J. Barrington, N. Finer, T. Pennaforte [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 1, № 1. – CD000399. DOI: 10.1002/14651858.CD000399.pub3/

324. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies / A. Nir, A. Lindinger, M. Rauh [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2009. – Vol. 30 (1). – P. 3–8. DOI: 10.1007/s00246-008-9258-4.

325. Nydegger, A. Energy metabolism in infants with congenital heart disease / A. Nydegger, J. Bines // *Nutrition.* – 2006. – Vol. 22. – P. 697–704.

326. Oami, T. The microbiome and nutrition in critical illness / T. Oami, D. B. Chihade, C. M. Coopersmith // *Current Opinion in Critical Care.* – 2019. – Vol. 25 (2). – P. 145–149. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000582.

327. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration / S. L. Goldstein, H. Currier, Cd. Graf [et all.] // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107 (6). – P. 1309–1312.

328. Perioperative fluid management for major elective surgery / N. Heming, P. Moine, R. Coscas, D. Annane // *Br J Surg.* – 2020. – Vol. 107. – P. 56–62.

329. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials / M. R. Boland, A. Noorani, K. Varty [et al.] // *World J Surg.* – 2013. – Vol. 37. – P. 1193–1202.

330. Perioperative intravenous fluid therapy in children: guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany / R. Sümpelmann, K. Becke,

S. Brenner [et.al.] // *Pediatric Anesthesia*. – 2017. – Vol. 27 (1). – P. 10–18. DOI: 10.1111/pan.13007.

331. Perioperative nutritional support and malnutrition in infants and children with congenital heart disease / B. Toole, L. Toole, U. Kyle [et al.] // *Congenit. Heart Dis.* – 2014. – Vol. 9 (1). – P. 15–25.

332. Perioperative restrictive versus goal-directed fluid therapy for adults undergoing major non-cardiac surgery / A. Wrzosek, J. Jakowicka-Wordliczek, R. Zajackowska [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 12 (12). – P. CD012767. DOI: 10.1002/14651858.CD012767.pub2.

333. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery / P. A. Efron, A. M. Mohr, A. Bihorac [et al.] // *Surgery*. – 2018. – Vol. 164 (2). – P. 178–184. DOI:10.1016/j.surg.2018.04.011.

334. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative) / M. Vittinghoff, P. A. Lonnqvist, V. Mossetti [et al.] // *Pediatric Anesthesia*. – 2018. – Vol. 28 (6). – P. 493–506.

335. Predictors of long-term mortality and health related quality of life for elderly patients with sepsis / X. Cao, X. L. Liao, X. L. He [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2018. – Vol. 49 (1). – P. 140–144.

336. Predictors of major postoperative complications in neonatal surgery / D. Catré, M. F. Lopes, A. Madrigal [et al.] // *Rev Col Bras Cir*. – 2013. – Vol. 40 (5). – P. 363–369. DOI: 10.1590/s1415–790×2013000400014.

337. Prevalence of moderate-severe pain in hospitalized children / C. B. Groenewald, J. A. Rabbitts, D. R. Schroeder, T. E. Harrison // *Paediatr Anaesth*. – 2012. – Vol. 22 (7). – P. 661–668.

338. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations / L. Santarpia, M. Marra, C. Montagnese [et al.] // *Nutrition*. – 2009. – Vol. 25 (9). – P. 930–931.

339. Randomised trial of analgesic effects of sucrose glucose and pacifiers in

term neonates / R. Carbajal, X. Chauvet, S. Couderc, M. Olivier-Martin // *BMJ*. – 1999. – Vol. 319. – P. 1393–1397.

340. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Guidelines and standards*. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

341. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time. A randomized clinical trial / P. Y. Wuethrich, F. C. Burkhard, G. N. Thalmann [et al.] // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120 (2). – P. 365–377.

342. Restrictive versus liberal fluid therapy in major abdominal surgery (RELIEF): rationale and design for a multicenter randomised trial / P. Myles, R. Bellomo, T. Corcoran [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 7. – P. e015358. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015358.

343. Riley, J. S. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity / J. S. Riley, S. W. Tait // *EMBO Reports*. – 2020. – Vol. 21 (4). – P. e49799. DOI: 10.15252/embr.201949799.

344. Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics / American Society of Anesthesiologists Process Model / G. M. Hoffman, R. Nowakowski, T. J. Troshynski, R. J. Berens, S. J. Weisman // *Pediatrics*. – 2002. – Vol. 109 (2). – P. 58236–243. DOI: 10.1542/peds.109.2.236.

345. Sear, J. W. Kidney dysfunction in the postoperative period / J. W. Sear // *British Journal of Anaesthesia*. – 2004. – Vol. 95 (1). – P. 20–32.

346. Sepsis and Critical Illness Research Center investigators: Protocols and standard operating procedures for a prospective cohort study of sepsis in critically ill surgical patients / T. J. Loftus, J. C. Mira, T. Ozrazgat-Baslanti [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – P. 015136. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015136.

347. Severinghaus, J. W. Recent developments in pulse oximetry / J. W. Severinghaus, J. F. Kelleher // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 76. – P. 1018–1038.

DOI: 10.1097/00000542-199206000-00024.

348. Shaffer, F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability / F. Shaffer, R. McCraty, C. L. Zerr // *Front Psychol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040.

349. Shah, P. Considerations for neonatal and pediatric pain management / P. Shah, A. Siu // *Am J Health Syst Pharm.* – 2019. – Vol. 76 (19). – P. 1511–1520. DOI: 10.1093/ajhp/zxz166.

350. Skillman, H. Nutrition therapy in the critically ill child / H. Skillman, N. Mehta // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 192–198.

351. Skurupii, D. A. Multiorgan failure syndrome in newborns: role of social and anatomico-functional features (literature review) / D. A. Skurupii, E. G. Sonnyk, V. M. Sizonenko // *Wiad Lek.* – 2018. – Vol. 71 (3). – P. 777–780.

352. Spatial inhomogeneity of sympathetic nerve function in hibernating myocardium / A. J. Luisi Jr., J. A. Fallavollita, G. Suzuki, J. M. Canty Jr. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106 (7). – P. 779–781.

353. Stress and heart rate variability: a meta-analysis and review of the literature / H. G. Kim, E. J. Cheon, D. S. Bai [et al.] // *Psychiatry Investig.* – 2018. – Vol. 15 (3). – P. 235–245. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17;

354. The effect of preoperative nutritional status on postoperative outcomes in children undergoing surgery for congenital heart defects in San Francisco (UCSF) and Guatemala City (UNICAR) / M. Radman, R. Mack, J. Barnoya [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 147 (1). – P. 442–445.

355. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review / M. L. Malbrain, D. J. Roberts, M. Suqrue [et al.] // *Anesthesiol. Intensive Ther.* – 2014. – Vol. 46 (5). – P. 433–450.

356. The provision of parenteral nutrition within neonatal services – a framework for practice / H. Mactier, Sh. Babarao, J. Birch [et al.]. – British Association of Perinatal Medicine, 2015. – 27 p.

357. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential / B. F. Becker, D. Chappell, D. Bruegger [et al.] // *Cardiovascular*

Research. – 2010. – Vol. 87 (2). – P. 300–310.

358. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children / L. J. Bechard, S. J. Staffa, D. Zurakowski [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2021. – № 28. – P. 244. DOI: 10.1093/ajcn/nqab244.

359. Vasoplegia after Cardiovascular Procedures-Pathophysiology and Targeted Therapy / S. Shaefi, A. Mittel, J. Klick [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2018. – Vol. 32 (2). – P. 1013–1022. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.10.032.

360. Wilcoxon, F. Individual comparisons by ranking methods / F. Wilcoxon // *Biometrics Bulletin.* – 1945. – Vol. 1. – P. 80–83.

361. Winckworth, L. C. Nutritional outcomes in surgical neonates after hospital discharge / L. C. Winckworth, S. Chonat, Sh.-L. Chuang // *Pediatr. Surg. Int.* – 2011. – Vol. 27. – P. 553–554.

362. Xu, T. Perioperative fluid administration in children: is there consensus? / T. Xu, J. Zhang // *Pediatric Anesthesia.* – 2017. – Vol. 27. – P. 4–6. DOI: 10.1111/pan.13070.

363. Zhang, Z. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhang, X. Xu // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol. 42 (9). – P. 2118–25.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. С. 55
2. Рисунок 2 – ROC-кривые показателей SOFA, индекса напряжения, частот в 4 группах на этапах (прогнозирование летального исхода) С. 87
3. Рисунок 3 – ROC-кривые показателей индекса напряжения, частот в 4-х группах на этапах (прогнозирование потребности вазопрессорной поддержки). С. 88
4. Рисунок 4 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группе I при поступлении. С. 90
5. Рисунок 5 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группах III + IV при поступлении. С. 91
6. Рисунок 6 – Спектральные показатели сердечного ритма у детей в группах при поступлении. С. 92
7. Рисунок 7 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группе I после регидратации. С. 93
8. Рисунок 8 – Спектральные показатели сердечного ритма у детей в группах после регидратации. С. 94
9. Рисунок 9 – Результаты КИГ и показатели гемодинамики в группах III + IV после регидратации. С. 95
10. Рисунок 10 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая изменения безрецидивной выживаемости новорождённых групп 1 и 2 в зависимости от срока наблюдения. С. 132
11. Рисунок 11 – ROC-кривые показателей aSOFA, NT-proBNP, индекса напряжения на 4-м этапе исследования в группах. С. 136
12. Рисунок 12 – Кривая Каплана – Мейера, характеризующая осложнения у новорождённых в зависимости от срока наблюдения. . С. 137
13. Рисунок 13 – Программа гемодинамической поддержки у новорождённых на этапах. С. 140
14. Таблица 1 – Возрастная и антропометрическая характеристики

4 групп.	С. 59
15. Таблица 2 – Нозологическая характеристика группы I.	С. 60
16. Таблица 3 – Нозологическая характеристика группы II.	С. 60
17. Таблица 4 – Нозологическая характеристика группы III.	С. 60
18. Таблица 5 – Нозологическая характеристика группы IV.	С. 61
19. Таблица 6 – Длительность интенсивной терапии в 4 группах.	С. 62
20. Таблица 7 – Частота применения направлений интенсивной терапии в 4 группах.	С. 63
21. Таблица 8 – Антропометрическая характеристика в группах.	С. 64
22. Таблица 9 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах на этапах.	С. 65
23. Таблица 10 – Направления интенсивной терапии на этапах в группах.	С. 65
24. Таблица 11 – Продолжительность составляющих интенсивной терапии в группах.	С. 68
25. Таблица 12 – Состав нутритивной поддержки в группах на этапах	С. 69
26. Таблица 13 – Нозологическая характеристика 1-й группы.	С. 70
27. Таблица 14 – Патология у новорождённых 2-й группы.	С. 70
28. Таблица 15 – Сопутствующая патология у новорождённых 2-й группы.	С. 71
29. Таблица 16 – Показатели вариабельности сердечного ритма временной области у новорождённых (группа I).	С. 78
30. Таблица 17 – Частотные показатели вариабельности сердечного ритма у новорождённых (группа I).	С. 80
31. Таблица 18 – Показатели вариабельности сердечного ритма временной области у детей от 1 месяца до 11 месяцев (группа II).	С. 80
32. Таблица 19 – Частотные показатели вариабельности сердечного ритма у детей от 1 месяца до 11 месяцев (группа II).	С. 82
33. Таблица 20 – Показатели вариабельности сердечного ритма временной области у детей от 1 года до 15 лет (группы III и IV).	С. 82

34. Таблица 21 – Частотные показатели variability сердечного ритма у детей от 1 года до 15 лет (группы III и IV). С.84
35. Таблица 22 – Показатели variability сердечного ритма временной области в подгруппах у детей I и II групп. С. 85
36. Таблица 23 – Частотные показатели variability сердечного ритма в подгруппах у детей I и II групп. С. 86
37. Таблица 24 – Показатели воспалительной реакции в группах на этапах исследования. С. 97
38. Таблица 25 – Показатели гемостаза в группах на этапах исследования. С. 97
39. Таблица 26 – Показатели кислородного статуса в группах на этапах исследования. С. 99
40. Таблица 27 – Показатели метаболического статуса в группах на этапах исследования. С. 100
41. Таблица 28 – Показатели нутритивного статуса в группах на этапах исследования. С. 101
42. Таблица 29 – Неинвазивные показатели гемодинамики в группах на этапах исследования. С. 102
43. Таблица 30 – Показатели кардиоренальной дисфункции в группах на этапах исследования. С. 104
44. Таблица 31 – Линейные, объёмные, скоростные показатели эхокардиографии в группах на этапах исследования. С. 106
45. Таблица 32 – Результаты статистического анализа кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования. С. 108
46. Таблица 33 – Результаты геометрического метода кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования. С. 109
47. Таблица 34 – Результаты частотного анализа кардиоинтервалографии в группах на этапах исследования. С. 110
48. Таблица 35 – Группы новорождённых в зависимости от интенсивности терапии на этапах исследования. С. 111

49. Таблица 36 – Показатели ВСП в зависимости от потребности в респираторной и вазоактивной терапии у новорождённых на этапах исследования. С. 112
50. Таблица 37 – Повернутая матрица компонент факторного анализа в хирургической группе на этапах. С. 116
51. Таблица 38 – Повернутая матрица компонент факторного анализа в соматической группе на этапах. С. 118
52. Таблица 39 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в респираторной поддержке в первые трое суток. С. 120
53. Таблица 40 – Оценка зависимости риска инфузии катехоламинов в группах к концу первых суток. С. 121
54. Таблица 41 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в вазоактивной поддержке в первые 3-е суток. С. 122
55. Таблица 42 – Результаты значимости влияния направлений интенсивной терапии на динамику маркеров кардиоренальной группы к третьим суткам. С. 124
56. Таблица 43 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в трансфузии альбумина в первые трое суток. С. 125
57. Таблица 44 – ROC-анализ показателей для прогнозирования потребности в экстренной регидратации в первые 3 суток. С. 126
58. Таблица 45 – ROC-анализ показателей гемодинамики для прогнозирования потребности в обезболивании в первые 3 суток. . . . С. 128
59. Таблица 46 – Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах. С. 130
60. Таблица 47 – Оценка зависимости риска летального исхода в зависимости от возраста. С. 133
61. Таблица 48 – Сравнение медианы летального исхода в зависимости от наличия факторов риска. С. 133
62. Таблица 49 – ROC-анализ показателей aSOFA, NT-proBNP, индекса напряжения на этапах (прогнозирование летального исхода). С. 134

63. Таблица 50 – Оценка зависимости риска осложнений с учетом сроков нахождения в ОРИТ. С. 137
64. Таблица 51 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах (соматический профиль) на этапах исследования. С. 139
65. Таблица 52 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых соматического профиля. С. 141
66. Таблица 53 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых соматического профиля. С. 142
67. Таблица 54 – Динамика оценки полиорганной недостаточности по шкале aSOFA в группах (хирургический профиль) на этапах исследования. С. 142
68. Таблица 55 – Динамика длительности интенсивной терапии и показателя кумулятивного баланса на этапах в группах новорождённых хирургического профиля. С. 143
69. Таблица 56 – Динамика потребности в интенсивной терапии на этапах в группах новорождённых хирургического профиля. С. 143

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Значения показателей временной области кардиоинтервалограммы

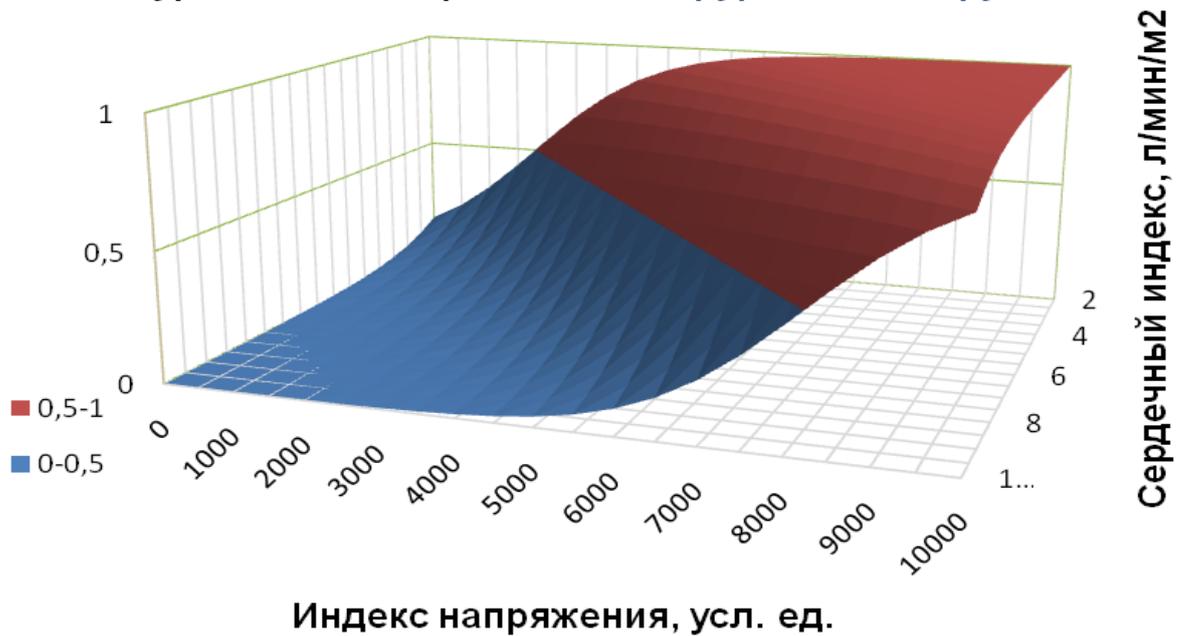
Показатель	Расчёт	Значение	Интерпретация
Mo, мс	vRR	700–900	Мода – наиболее часто встречающийся кардиоинтервал (КИ)
aMo, %	RR %	30–50 %	Амплитуда моды – кол-во КИ, соответствующих Моде
ВАР, мс	$\Delta X,$ $X_{\max} - X_{\min}$	150–450	Вариационный размах – степень вариабельность RR ширины
ИН, усл. ед. SI, (с. у.)	$aMo / (2_{\Delta X} * Mo)$	30–90	Индекс напряжения, ваготония до 30, эйтония 30–90 90–120 симпатикотония, > 120 гиперсимпатикотония
ПАПР, усл. ед. IARP, (с. у.)	aMo / Mo	—	Показатель адекватности процессов регуляции
ИВР, усл. ед. VEI, (с. у.)	$aMo / \Delta X$	100–350	Индекс вегетативного равновесия
ВПР, усл. ед. VRI, (с. у.)	$1 / Mo * \Delta X$	—	Вегетативный показатель ритма

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Графические модели логистической регрессии для оценки вероятности волеической перегрузки и применения диуретической терапии у новорожденных в группах

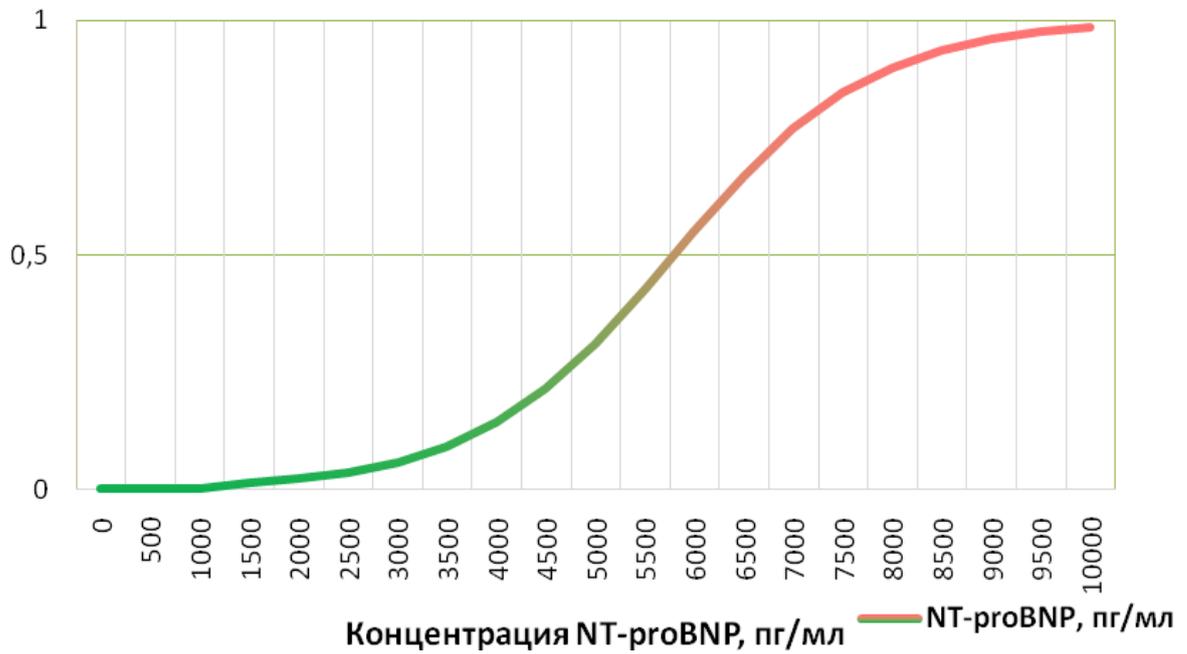
Логистическая регрессия - вероятность
волеической перегрузки и применения
диуретической терапии для хирургической группы



$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где } z = -0,2 + 10^{-3} \cdot X_1 - 0,8 \cdot X_2$$

где X_1 – ИН₃- индекс напряжения усл. ед.,
 X_2 – СИ₃ – сердечный индекс, л/мин/м²,
 p модели = 0,006

Логистическая регрессия - вероятность
волемической перегрузки и применения
диуретической терапии **для соматической группы**



$$p = 1 / (1 + e^{-z}), \text{ где } z = -5,8 + 10^{-3} \cdot X_1$$

где X_1 — концентрация NT-proBNP₃, пг/мл,
p модели 0,012

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии у новорожденных в группах

1. Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах у новорождённых с соматической патологией

Этап	Расчетный показатель	формула
1	ВАП, ч	$= -2,5 + 386 \cdot \text{TnT}$
3	ВАП, ч	$= -44 + 23 \cdot \text{K}^+ - 0,1 \cdot \text{КУМ}$
3	ИВЛ, ч	$= -801 + 66 \cdot \text{PiP} - 6 \cdot \text{scO}_2 + 18 \cdot \text{КДО}$
1	ОГР. ФП, %	$= 11 + 0,002 \cdot \text{ИН} - 5,4 \cdot \text{ПИ} + 0,3 \cdot \text{ДЛА}$
3	ОГР. ФП, %	$= -18 + 4 \cdot \text{Gli} + 2 \cdot \text{Ur} + 3,2 \cdot \text{КСО}$
4	ОГР. ФП, %	$= -53 + 0,002 \cdot \text{NT-proBNP} - 9 \cdot \text{ПИ} + 1 \cdot \text{scO}_2$

Примечание: ВАП – длительность инотропной поддержки (часы), ИВЛ – длительность респираторной поддержки (часы), ОГР. ФП – ограничение суточной потребности в жидкости (%), ИН – индекс напряжения, КУМ – кумулятивный баланс, TnT – уровень тропонина Т, Gli – концентрация глюкозы, K^+ – концентрация калия в плазме, PiP – давление на вдохе, scO_2 – центральная венозная сатурация, КДО – конечный диастолический объём в ЛЖ, КСО – конечный систолический объём ЛЖ, NT-proBNP – NT-мозговой ронатрийуретический пептид, Ur – концентрация мочевины в плазме, ДЛА – давление в легочной артерии, ПИ – перфузионный индекс.

2. Формулы расчета длительности направлений заместительной терапии на этапах у новорождённых с хирургической патологией

Этап	Расчетный показатель	формула
2	ВАП, ч	$= -35 + 0,5 \cdot \text{ИН} - 0,3 \cdot \text{АУ}$
3	ВАП, ч	$= -115 + 0,03 \cdot \text{ИН} + 0,3 \cdot \text{КУМ} + 11 \cdot \text{УО}$
2	ПЭП, ч	$= 71 + 0,01 \cdot \text{NT-proBNP} - 3 \cdot \text{Le} + 1,3 \cdot \text{Cr} + 8,2 \cdot \text{Ur}$
3	ПЭП, ч	$= 368 + 0,01 \cdot \text{NT-proBNP} - 3,3 \cdot \text{Le} - 39 \cdot \text{K}^+$
2	ОГР. ФП, %	$= 11 + 0,3 \cdot \text{ДЛА} + 0,002 \cdot \text{ИН} - 5,4 \cdot \text{ПИ}$
3	ОГР. ФП, %	$= -17 + 0,002 \cdot \text{ИН} + 0,5 \cdot \text{САД}$
4	ОГР. ФП, %	$= 20 + 0,8 \cdot \text{Le} + 0,3 \cdot \text{САД}$
<p>Примечание: ВАП – длительность вазоактивной поддержки (часы), ПЭП – длительность парентерального питания (часы), ОГР. ФП – ограничение суточной потребности в жидкости (%), ИН – индекс напряжения, АУ – концентрация альбумина в моче, КУМ – кумулятивный баланс, УО – ударный объём, K^+ – концентрация калия в плазме, NT-proBNP – NT-мозговой пронатрийуретический пептид, Le – уровень лейкоцитов, Cr – концентрация креатинина в плазме, Ur – концентрация мочевины в плазме, САД – среднее артериальное давление, Le – уровень лейкоцитов, ДЛА – давление в легочной артерии, ПИ – перфузионный индекс</p>		